

Faculté de Médecine de Paris

Année 1968

N°

115

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Madame DAMMANN Monique, Berthe, Anna.

née CHAMPETIER
Externe des Hôpitaux

Née à CONGERVILLE le 30 janvier 1940

Présentée et soutenue publiquement le :

1968

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE CONGENITALE DES EPIPHYSES
POINTILLEES.

Président de thèse :
Prof. MOZZICONACCI

F a c u l t é d e M é d e c i n e d e P a r i s

Année 1968

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Madame DAMMANN Monique, Berthe, Anna.

née CHAMPETIER
Externe des Hôpitaux

Née à CONGERVILLE le 30 janvier 1940

Présentée et soutenue publiquement le :

A P R O P O S D ' U N C A S D E M A L A D I E C O N G E N I T A L E D E S E P I P H Y S E S
P O I N T I L L E E S .

Président de thèse :
Prof. MOZZICONACCI



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
CHAILLEY-BERT (P.) CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.),
GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de),
GIROUD (A.), HAZARD (R.) HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.)
LELONG (M.) LEVY (Melle J.) LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.),
PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN..... Georges BROUET
1er Assesseur..... (Daniel BARGETON
2è. Assesseur..... (Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a/ - Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie.....	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
-	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0016

Médecine du travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	N.....
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
-	KUSS (R.)
-	VERNE (J. M.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L. C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J. R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N.....
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	N.....

b/ - Professeurs à titre personnel :

Anatomie.....	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie.....	BARBIER (P.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS (J. -Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale.....	LOEPER (J.)
Physiologie.....	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
	(GOUGEROT (L.)
Physique médicale.....	(ROUCAYROL (J. -Cl.)
	(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD (H.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a/ - Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique.....	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - (Beaujon).....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
- - (-).....	BAUMANN (J.)
- - (Cochin).....	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu).....	PATEL (J.)
- (Saint-Antoine).....	GOSSET (J.)
- (Salpêtrière).....	SICARD (A.)
- (Tenon).....	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- (Foch).....	PADOVANI (P.)
- (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et ortho- pédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (St-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
- (Bicêtre).....	DEPARIS (M.)
- (Broussais).....	MILLIEZ (P.)
- (COCHIN).....	N.....
Cliniques médicales... (Hôtel-Dieu).....	BARIETY (M.)

Cliniques médicales. (Pitié).....	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine....)	CONTE (M.)
(Saint-Antoine....)	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine....)	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat).....	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque....)	LACOMME (M.)
(St-Antoine.....)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)..	OFFRET (G.)
- - (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau).....	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)..	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).....	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)..	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal).....	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. - Poincaré).....	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
- - (Necker).....	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	LAPLANE (R.)

Séméiologie médicale (A. Chantin)..... DOMART (A.)
 - - (Lariboisière).... B OUVRAIN (Y.)
 - - (Pitié)..... RAMBERT (P.)
 - - (Rothschild)..... WOLFROMM (R.)
 Séméiologie et clinique chirurgicales
 (Broussais)..... POILLEUX (F.)

b/ - Professeurs à titre personnel :

Hémétologie..... (ANDRE (R.)
 (BOUSSER (J.)
 Hydrologie et climatologie..... GIBERTON (A.)
 Maladies infectieuses..... BASTIN (R.)
 (AZERAD (E.)
 (BOUR (H.)
 (CAROLI (J.)
 (DREYFUS (B.)
 (GROSSIORD (A.)
 Médecine..... (LAMB LING (A.)
 (LAUNAY (Cl.)
 (PAYET (M.)
 (PERRAULT (M.)
 (SIGUIER (F.)
 (WORMS (R.)
 Néphrologie..... RICHET (G.)
 Neuro-chirurgie..... LE BEAU (J.)
 Neurologie..... LHERMITTE F.
 Neuro-psychiatrie..... PICHOT (P.)
 Oto-Rhino-Laryngologie..... MADURO (R.)
 (POLONOVSKI (Cl.)
 Pédiatrie..... (ROYER (P.)
 (KREIS (B.)
 Pneumo-phtisiologie..... (MEYER (A.)
 Rhumatologie..... DELBARRE (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
	(CARTIER (P.)	Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)	Physique médicale.....	(COURSAGET J.
	(NORDMANN (J.)		(GREMY (F.)
Biologie médicale.....	HARTMANN (L.)	Physiologie.....	GIRARD (Fr.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)	Stomatologie.....	CHAPUT Mme
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER G.		

III. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV . - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologi- que.....	SCHWARTZ (D.).

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.....	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la)	M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine.....)	
Conservateurs.....	)Mlles DUMAITRE (P.),)LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires.....	)Mmes CONTET (J.), FORGET (F.))Mlles DUROZOY (M.F.),) ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER J

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur BRISSAUD

qui nous a inspiré ce travail

En hommage reconnaissant et dévoué

A Monsieur le Docteur REPESSE
Médecin des Hôpitaux

qui a dirigé ce travail.

Avec mes très vifs remerciements.

A Madame le Docteur LABRUNE
Chef de Clinique

dont les conseils m'ont beaucoup aidée

Avec toute ma gratitude

et à tous mes Maîtres d'externat.

A Madame le Docteur LABRUNE
Chef de Clinique

dont les conseils m'ont beaucoup aidée

Avec toute ma gratitude

et à tous mes Maîtres d'externat.

A mon mari et à mon fils Christophe

avec toute mon affection

A mes parents et beaux-parents

A mes amis.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

<u>CHAPITRE I</u>	- <u>HISTORIQUE - EVOLUTION DES IDEES</u>
<u>CHAPITRE II</u>	- <u>OBSERVATION PERSONNELLE</u>
<u>CHAPITRE III</u>	- <u>TABLEAU DES OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRES DEPUIS 1963 .</u>
<u>CHAPITRE IV</u>	- <u>REVUE GENERALE DE LA MALADIE</u> <u>Sympatomatologie</u> I - Anomalies morphologiques squelettiques. II - Signes radiologiques III - Signes oculaires IV - Signes cutanés V - Malformations viscérales VI - Débilité générale
<u>CHAPITRE V</u>	- <u>EXAMENS DE LABORATOIRE</u> <u>Examens métaboliques</u> <u>Aberrations chromosomiques</u> <u>Recherche d'une étiologie infectieuse</u> <u>Exploration thyroïdienne</u>
<u>CHAPITRE VI</u>	- <u>EVOLUTION</u> I - <u>Causes de la mort</u> II - <u>Evolution régressive des calcifications</u> III - <u>Croissance osseuse et staturale</u> IV - <u>Evolution des troubles associés.</u>
<u>CHAPITRE VII</u>	- <u>FORMES CLINIQUES</u>
<u>CHAPITRE VIII</u>	- <u>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.</u>
<u>CHAPITRE IX</u>	- <u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE .</u> I - Lésions de chondrodystrophie II - Calcifications III - Evolution des lésions anatomiques.

CHAPITRE X - ETIOPATHOGENIE

Pathogénie

Etiologie

I - Affection héréditaire

II - Embryopathie.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE CONGENITALE

DES EPIPHYSES POINTILLEES

INTRODUCTION.

Au cours de notre externat dans le Service du Professeur agrégé BRISSAUD, nous nous sommes intéressés au problème du diagnostic posé par l'observation d'un nourrisson porteur d'une dysmorphie faciale, de ponctuations calcifiées localisées uniquement aux tarses des deux pieds et d'un important retard de l'âge osseux.

Il s'agissait d'une maladie congénitale des épiphyses pointillées.

Sur les conseils du Professeur BRISSAUD nous avons décidé de consacrer notre thèse de Doctorat en Médecine à cette observation .

Dans ce travail nous nous proposons de faire une Revue générale de la question, de voir comment se situe notre observation par rapport aux observations antérieures et de tenter de

dégager les principaux éléments de pronostic ayant trait à l'enfant dont nous analyserons l'observation.

Nous essaierons d'apporter notre contribution à l'étude de cette rare maladie en ajoutant à notre cas, ceux que nous avons pu relever dans la bibliographie récente. Nous pensons pouvoir ainsi aider à la compréhension de certains points particuliers se rapportant notamment :

- à l'étiologie
- à la génétique
- au diagnostic différentiel

et aux rapports entre cette maladie et la dysplasie polyépiphysaire.

C H A P I T R E I

HISTORIQUE - EVOLUTION DES IDEES.

La maladie congénitale des épiphyses pointillées est une affection rare touchant le jeune enfant. Elle est caractérisée par des dépôts de calcifications ponctiformes dans les zones cartilagineuses du squelette. De nombreuses anomalies ont été décrites en association avec ce trouble fondamental.

Depuis l'observation princeps de CONRADI en 1914 qui découvrit chez un nouveau-né d'aspect achondroplasique des calcifications épiphysaires multiples, unrelativement grand nombre de cas ont été décrits dans la littérature mondiale et ont fait l'objet de mises au point. Il faut citer entre autres,

JEUNE qui en 1953 présente le premier travail français sur le sujet, à l'occasion d'un cas personnel il mentionne et décrit 40 autres observations.

En 1961 JOSEPHSON et ORIATTI rapportent 90 cas

SOREL et collaborateurs : 96 cas

En 1963 FRITSCH et MANZKE : 90 cas

En 1964 SAUGIER dans sa thèse a rassemblé tous les cas publiés jusqu'à cette date soit 137 cas et 5 observations personnelles. Depuis cette date nous avons retrouvé une publication de MELNICK en 1965 décrivant 120 cas et une vingtaine de nouvelles observations dont on trouvera plus loin l'analyse détaillée.

La maladie a tout d'abord été considérée par CONRADI comme une forme hypoplastique d'achondroplasie. On s'est borné ensuite à faire une description purement symptomatique de l'affection sans lui donner de place nosologique précise (TIESDALL et ERB, FAIRBANKS).

A partir de 1930, la maladie étant alors connue, les observations sont publiées sous diverses appellations suivant les pays et selon que les auteurs se réfèrent aux altérations osseuses, au cadre anatomopathologique ou à l'aspect radiologique : Stippled epiphyses, Dysplasia epiphysealis punctata, Calcinosis universalis, Chondroangiopathia calcarea seu punctata, Multiple epiphyseal dysplasia.

C'est en 1931 que la maladie est désignée pour la première fois sous le nom de "Chondrodystrophie calcifiante congénitale" par HUNERMANN. Ce titre retenu dans la première revue allemande importante en 1950 par SWOBODA a été adopté depuis par de nombreux auteurs.

Cette terminologie est discutée cependant, car elle implique le caractère secondaire des calcifications par rapport à la chondrodystrophie. C'est pourquoi cette désignation a été abandonnée par JEUNE en 1950 qui propose "Maladie congénitale des épiphyses pointillées" en soulignant ainsi le symptôme majeure de la maladie, symptôme que l'on retrouve dans tous les cas avec ou sans dystrophie.

Toutefois, si on préférerait se référer à une désignation de signification étiopathogénique, cet auteur, tout en indiquant qu'elle serait prématurée, propose "Calcinose foetale épiphysaire chondrodystrophiente".

Dans le cadre de notre bibliographie la maladie qui n'a pas trouvé de place nosologique encore bien définie, apparaît toujours sous les appellations variées citées précédemment.

C H A P I T R E I I

OBSERVATION PERSONNELLE

Laurent C..... né le 20 juin 1965

Admis dans le Service du Professeur BRISSAUD le 23 juillet 1965,
âgé de 1 mois pour aggravation d'oedèmes apparus dès la naissance.

ANTECEDENTS.Grossesse

- 3ème grossesse, normale jusqu'à 5 mois et demi où survient une première menace de fausse couche;
- 2ème menace à 7 mois nécessitant un séjour en clinique et un traitement par :
 - progestérone retard
 - spasmavérine
 - et d'autres antispasmodiques;
- décubitus complet jusqu'à l'accouchement;
- une anémie (3.400.000) a été notée comme d'ailleurs lors des deux précédentes grossesses
- ni albumine, ni hypertension.

Accouchement

- 3 semaines avant terme, normal, cri immédiat
 - PN : 2,350 g
 - T : 41 cm nettement inférieure à la normale pour le terme.
- mis en couveuse 48 h. - Stabilisera mal sa température durant 6 semaines.

- apparition d'oedème au visage et au pli de l'aîne dans les premiers jours.

- l'enfant grossit normalement et reprend son poids de naissance au 13ème jour.

Famille

- Père : 34 ans, grand, bien portant

- Mère : 28 ans, bien portante

- Pas de consanguinité

- Pas de goître, ni de maladie thyroïdienne dans la famille

- Pas d'anomalie du squelette - Pas de malformation dans la famille.

- L'enfant à deux frères :

. Bruno né a terme en 1963; PN : 3,300 g

a une morphologie faciale curieuse : front très haut et bombé, crâne en tour. Taille à 4 ans : 1,02 m;

Poids : 16,8 kg; PC : 57 cm; développement psychomoteur normal.

. Thierry né en avril 1964; PN : 2,930 g; bien portant.

EXAMEN INITIAL : à 1 mois 3 jours

- Poids : 2,850 g;

- Taille : 45,5 cm, donc enfant très petit, mais de proportions harmonieuses.

SI : 18 cm Envergure : 52 cm PC : 35,5 cm.

- Morphologie faciale particulière

- Asymétrie faciale avec attraction de la commissure labiale vers la gauche, évoquant une paralysie faciale droite.

- Ptosis droit

(L'asymétrie a été remarquée par les parents dès la naissance).

- Racine du nez aplatie donnant un aspect de nez en selle, le nez étant d'autre part épaté
- léger rétrognatisme
- pas de fissure palatine; palais normal
- nuque courte, la tête paraissant posée sur les épaules
- Pas d'anomalie des membres, ni des extrémités
- Pas de raideurs articulaires.
- Pas d'anomalie de la peau, en dehors des oedèmes suspubiens remontant jusqu'à l'ombilic, ayant motivé l'hospitalisation.
- Hernie ombilicale volumineuse
- Reste de l'examen normal : pas de cardiopathie, examen neurologique normal en dehors d'un moro faible.

Devant la petite taille et la dysmorphie faciale de l'enfant, un examen radiologique a été effectué.

EXAMEN RADIOLOGIQUE à 1 mois 1 semaine

Il révèle

I - Important retard osseux

- correspondant à environ 7 mois d'âge foetal
- aux genoux existe un très petit point fémoral inférieur, mais il n'y a pas de point tibial supérieur.
- au niveau des tarses, seul existe le point astragalien

II - Ponctuations au niveau des tarses

- les points calcanéens et cuboïdiens paraissent remplacés par des ponctuations peu nombreuses :
- au niveau de chaque point : une ponctuation en grain de plomb, entourée de ponctuations plus petites en têtes d'épingles;

- l'examen complet du squelette ne montre de ponctuation nulle part ailleurs; pas d'éclaboussures articulaires.

III - Pas de raccourcissement des diaphyses.

- Métaphyses normales

IV - Clichés du crâne.

- Aspect assez dense de la base et, surtout, raccourcissement et verticalisation de la base
- Planum clivus, légèrement fermé : 115°.

Deux diagnostics sont alors à envisager et doivent être discutés :

1/ - Une maladie des épiphyses ponctuées à cause de la dysmorphie faciale particulière et des signes radiologiques, bien que ceux-ci soient très discrets.

2/ - Une hypothyroïdie par suite

- de l'important retard osseux
- de l'aspect dysgénésique des points tarsiens
- de la courbe de poids médiocre et de la hernie ombilicale

bien qu'il n'existe pas d'autres signes cliniques évocateurs.

Un bilan complet est alors entrepris

Examen ophtalmologique

- pas de cataracte
- reflexes photomoteurs normaux
- fonds d'oeil normaux
- pas d'anisocorie

Examen cardiovasculaire

- normal radiologiquement et à l'électrocardiogramme

NFS : anémie normochrome (3.710.000; Hb 74%; vg 1).

Calcémie : 90 mg/l

Phosphorémie : 60 mg/l

Phosphatases alcalines : 9,5 unités mil. mol.

Calciurie : 2 mg/24 h

Phosphaturie : 70 mg/24 h exprimée en phosphore

Iodémie sérique : 6,9 γ %

Cholestérol : 1,55 g/l

Fixation thyroïdienne de ^{132}I : normale

2ème heure : 16%; 4ème heure : 24%;

6ème heure : 29%.

Examen électrique du nerf facial : pas de signe d'atteinte neurogène périphérique du côté droit.

Caryotype : normal

Test de niveau (le 17.8.65 à 1 mois 27 jours)

QD : 63 corrigé (en raison de la prématurité).

Malgré les résultats normaux de l'iode protéique sanguin et de la fixation thyroïdienne, comme, après un mois d'hospitalisation, l'enfant n'a grandi que de 2 cm, que par contre la tête est grosse par rapport à la taille (PC = 38 cm), et qu'à la radiographie le point tibial n'est toujours pas apparu, un essai thérapeutique par les extraits thyroïdiens a été tenté, dans la crainte de nous trouver en face d'une forme fruste de myxoedème.

EVOLUTION SOUS EXTRAIT THYROIDIEN - à partir du

11.9.1965 (3 mois) en augmentant les doses jusqu'à 8 cg le

11.10.1965, dose à partir de laquelle apparaissent des signes

d'intolérance. Dose décroissante jusqu'au 20.11.1965 (5 mois).

Cliniquement : la croissance se fait par à coups

49 cm à 3 mois

53 cm : trois semaines plus tard

55 cm à 4 mois

58 cm à 5 mois

Radiologiquement

- Après trois semaines d'extraits thyroïdiens : aucune modification, les points tibiaux ne sont toujours pas apparus; les ponctuations ne se sont pas modifiées.

- A 4 mois, un bilan radiologique complet est fait avant la sortie de l'enfant demandée par les parents.

1/ - de nouveaux points d'ossification sont maintenant apparus.

Genoux : à droite, très petit point tibial supérieur;
à gauche toujours pas de point tibial.

Tarses : à droite, le point calcanéen apparaît bien individualisé par rapport à la calcification la plus grosse; à gauche, aucune modification.

Poignets : un très petit point des deux côtés,
les points huméraux supérieurs et coracoïdiens sont présents des deux côtés.

2/ - au niveau du rachis

- Pas de scoliose

- L₃ a un aspect effilé de son bord antérieur avec un effacement de l'angle antérosupérieur.

- Les côtes D₉, D₁₀, D₁₁ sont larges et courtes avec un aspect en rame.

L'enfant quitte le Service avec une ordonnance d'extrait thyroïdien, mais il est réhospitalisé trois semaines plus tard pour difficultés alimentaires et diarrhée persistante.

EXAMEN le 19.11.1965, à 5 mois.

- Poids : 4,450 g
- Taille : 58,5 cm (SI : 23 cm, SS : 35,5 cm)
- Membres symétriques à droite et à gauche
 - 24 cm EIAS à la malléole externe
 - 16 cm acromion au pli de flexion de la main
- Envergure : 55 cm
- PC : 41 cm (normalement 39 cm pour la taille)
la tête est donc grosse pour la taille, mais normale pour l'âge.
- Aspect de la face : inchangé (asymétrie ensellure nasale)- On note en plus une asymétrie crânienne faite d'une bosse frontale droite en retrait et d'une bosse occipitale droite saillante.
- Hernie ombilicale : disparue
- Dermatoglyphes : notés comme anormaux (triradius en position anormale).
- Test de niveau : QD = 67

On note : une fragilité de l'enfant aux infections pendant la deuxième hospitalisation jusqu'en février 1966; une rhinopharyngite puis une pneumopathie aigue, tenace malgré un traitement bien conduit.

Deux bilans radiologiques ont été pratiqués à 5 mois, puis à 7 mois et demi. Nous ne rapporterons que ce dernier.

EXAMEN RADIOLOGIQUE à 7 mois et demi.

Tarses : à droite : le point calcanéen a maintenant un aspect dédoublé.

Pas de point cuboïdien

à gauche : le point calcanéen apparu à 5 mois a lui aussi un aspect dédoublé.

le point cuboïdien est apparu à 5 mois au niveau de la plage de ponctuations du cuboïde, bien individualisée par rapport à ces ponctuations qui ne sont donc pas des centres d'ossification débutante. Les calcifications ne sont pas modifiées; elles paraissent cependant s'être légèrement éloignées les unes des autres, et, suivant les incidences, elles se projettent sur les noyaux d'ossification normaux qui paraissent alors les englober.

Poignets : 2 points carpiens homogènes

Rachis : meilleur aspect de L_3

On note à 5 mois, comme à 7 mois, un raccourcissement des espaces interpédiculaires de L_2 , L_3 , L_4 qui ont les mêmes mesures : 15 mm; seule L_5 s'élargit : 17 mm.

Pas de points fémoraux supérieurs.

Les points tibiaux supérieurs sont visibles à 5 mois des deux côtés.

L'enfant est alors rendu à ses parents à 7 mois et demi et suivi à la consultation.

EVOLUTION

12 mois : Poids : 6,650 g, Taille : 67 cm (-12%) il a donc grandi de 26 cm en un an comme un enfant normal.

16 mois : Poids : 7,000 g, Taille : 70 cm;

Test de niveau OD = 71.

23 mois : l'enfant est rehospitalisé pour un bilan rapide

Poids : 8,000 g, Taille : 76 cm, PC : 48,5 cm

donc très important retard staturopondéral. L'enfant a cependant grandi de 10 cm pendant la 2ème année comme un enfant normal, mais la croissance s'est poursuivie avec un décalage de -12%. Les proportions demeurent harmonieuses, bien que la tête paraisse grosse par rapport aux membres grêles.

- Asymétrie faciale : persistante
- Le front est haut et bombé
- La peau du visage est fine, sèche, un peu écailleuse; les cheveux sont fins et secs et les cils très longs.
- Pas de scoliose
- Pas de cardiopathie.
- Morphogramme : pas d'asymétrie des membres. Les proportions entre parties proximales et distales sont normales. Longueur totale du membre supérieur : 31 cm EIAS - cheville : 34 cm.
- L'enfant est très souriant, d'abord facile; il marche et court, mais ne dit que quelques mots (papa, maman). Il ne s'est tenu assis qu'à 9 mois et n'a marché qu'à 21 mois.
- Test de niveau : 16 mois pour 23 mois d'âge réel.
- Fond d'oeil : normal, pas de cataracte
- Examens complémentaires : cholestérol : 1,75 g; calcémie : 96 mg/l; urée : 0,30 g/l.

EXAMEN RADIOLOGIQUE à 23 mois.

Tarse : les calcifications ont disparu, sauf à droite où persiste une très petite ponctuation se projetant près du premier cuneiforme, le calcanéum a deux centres d'ossification de chaque côté

Cinq points d'ossification seulement de chaque côté : ceux de droite sont plus petits que ceux de gauche (âge osseux aux torses, environ 11 mois).

Points fémoraux supérieurs : présents, petits mais en rapport avec la maturation osseuse, d'aspect normal.

Poignets : 2 points seulement à droite

3 points à gauche où il existe une discordance dans la chronologie.

Pas de point radial inférieur

Points fémoraux inférieurs et tibiaux supérieurs : aspect normal.

Rachis : L_2 , L_3 , L_4 : 19 mm; L_5 : 20 mm.

Les trois dernières côtes sont larges et courtes. Aspect en rame.

Crâne : - La base est toujours raccourcie dans son ensemble surtout l'étage antérieur avec un aspect vertical des toits d'orbite.

- Planum clivus : 115°

- Persistance de la suture métopique

- Angle mandibulaire ouvert.

En conclusion, radiologiquement à 23 mois, l'enfant se présente comme ayant un retard global harmonieux de la maturation osseuse, chiffré à environ 11 mois selon la technique de LEFEBVRE, ce qui correspond à l'âge statural. Les os du

tarse, siège de l'anomalie, ont une maturation osseuse concordante avec les autres régions du squelette.

Chez cet enfant hypotrophique, le diagnostic de maladie des épiphyses ponctuées est maintenant devenu impossible en l'absence des documents antérieurs.

EN RESUME.

Maladie des épiphyses ponctuées, diagnostiquée fortuitement chez un nourrisson prématuré de 8 mois 1/3, hospitalisé pour oedème suspubien, devant une dysmorphie du visage et un nanisme : 41 cm à la naissance, alors que la prématurité n'était pas très importante, et 45 cm à 1 mois.

Il n'y avait : ni micromélie rhizomélique

ni troubles articulaires

ni signes cutanés en dehors de
l'oedème

ni cataracte

Les calcifications étaient strictement localisées aux tarses, comme s'il s'agissait d'une maladie de certains noyaux seulement.

L'observation se caractérise par :

1/ - Les circonstances de la découverte, grâce à l'examen radiologique, car aucun élément ne permettait d'évoquer le diagnostic.

2/ - Un très important retard osseux, non seulement aux tarses sièges de l'anomalie, mais également là où n'existaient pas de calcification (genoux). Ce qui a fait discuter au départ un myxoedème et entreprendre un traitement d'épreuve par les extraits thyroïdiens; traitement qui s'est avéré sans résultat notable sur le courbe de croissance et l'aspect osseux.

3/ - Bien qu'il s'agisse d'une forme mineure, elle est responsable d'un important retard staturopondéral. Il faut noter cependant que la croissance s'est poursuivie normalement mais avec un décalage de -12%. L'âge osseux correspond à l'âge statural.

4/ - L'enfant présente un retard psychomoteur modéré QD fluctuant entre 65 et 75.

C H A P I T R E III

TABLEAUX DES OBSERVATIONS COMPLEMENTAIRESdepuis 1963.

En 1964, SAUGIER a réuni en un important tableau toutes les observations publiées jusqu'à cette date. Nous avons trouvé dans la bibliographie vingt et un nouveaux cas que nous avons rassemblés en plusieurs tableaux détaillés comportant :

- a/ - les formes avec micromélie
- b/ - les formes sans micromélie
- c/ - les formes avec raccourcissement localisé
- d/ - un cas mal précisé.

Nous y avons ajouté notre observation personnelle.

Abréviations employées.

G : garçon; F : fille; T : terme; Pm prématuré.

Les poids sont indiqués en gramme, puis les tailles en cm.

PC : périmètre cranien; Cs : consanguinité.

M : micromélie; M rhiz micromélie rhizomélique

M Rhiz. As. : micromélie rhizomélique asymétrique.

Catar. : cataracte; Calc. : calcification; NS : nez en selle.

Les numéros qui peuvent figurer pour chaque cas dans les diverses colonnes renvoient à la colonne commentaire du même cas.

C H A P I T R E IV

REVUE GENERALE DE LA MALADIE

En nous reportant aux tableaux précédents, complétant les données antérieures de la littérature rassemblées dans la thèse de SAUGIER l'allure générale de la maladie se présente comme suit :

La "maladie des épiphyses pointillées" est une affection de la première enfance :

a/ - C'est une affection congénitale : les concrétions calcaires se développent pendant la vie intrautérine. En effet le diagnostic a pu être porté à 3 reprises par des radiographies foetales pratiquées au cours du dernier trimestre de la grossesse et qui montraient une micromélie et un aspect pointillé typique (HAYNES et WANGNER, FRANCK et DENNY, JAROUSSE).

b/ - Dans plus de la moitié des cas, la maladie est reconnue au cours du premier mois de la vie, rarement au delà de la première année : un seul cas sur nos 22 observations a été découvert à 14 mois.

c/ - L'allure régressive du symptôme essentiel : les calcifications radiologiques épiphysaires dont la disparition totale s'effectue généralement entre 1 et 4 ans, et la grande léthalité au cours de la première année expliquent que le diagnostic n'ait jamais été porté après 3 ans.

Les deux sexes sont également touchés, ainsi que toutes les races. Nous avons retrouvé le cas chez un enfant noir

(RANSOME et KUTI) et chez un enfant indien (SCHARMA et ANAND).

Les circonstances de découverte sont très variables :

-le plus souvent il s'agit de malformations évidentes

- . Aspect achondroplasique (SACREZ, CHRISTIAENS Cas II).
- . Raccourcissement d'un ou de plusieurs membres.
- . Pieds bots très fréquemment (BAFFI et POSTERARO, ASANTI et HEIKEL cas V).

- mais parfois il s'agit d'une tout autre cause

- . infection pulmonaire (CHRISTIAENS Cas I)
- . insuffisance de développement pondéral; troubles de la vue (SHARMA et ANAND).
- . prématurité (GAMBA et BORGHERINI, ROVEI et CENTA).

De plus en plus actuellement, le diagnostic est porté à l'occasion d'un examen radiologique systématique alors que rien n'évoquait la maladie. Par exemple : ROVEI et CENTA : découverte fortuite chez un prématuré à l'occasion d'une radio de l'abdomen pour la recherche d'un ileus méconial; notre cas : exploration d'un nanisme avec dysmorphie faciale.

- . il faut signaler que la maladie a été découverte également lors d'une enquête génétique chez des collatéraux d'un enfant atteint (VINKE et DUFFY, RAAP).

C'est une affection rare :

environ 160 observations, dont 18 en France, ont fait l'objet de publications depuis CONRADI (1914).

D'après FRAZER la fréquence de la maladie serait de 1 pour 500.000, mais comme nous l'avons dit des formes inappa-

-rentes peuvent ne pas être décelées. MELNICK en 1965 a propos de 110 cas note une incidence croissante de la maladie dans les cinq dernières années, non pas parce que l'affection serait plus fréquente, mais parce que les explorations radiologiques sont de plus en plus généralisées, que la maladie est mieux connue et par suite de l'accroissement de la population.

S y m p t o m a t o l o g i e

Le tableau clinique de cette maladie est extrêmement polymorphe, associant, à des degrés divers et de façon non obligatoire,

- des troubles dysmorphiques
- des troubles articulaires
- une cataracte congénitale
- des signes cutanés
- et une débilité congénitale

et réalisant, dans les formes complètes, un ensemble permettant de suspecter fortement la maladie.

L'examen radiologique permet de faire le diagnostic : il met en évidence des calcifications épiphysaires, SEUL élément constant de la maladie et qui la définit.

I - ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET SQUELETTIQUES.

A - Raccourcissement des membres. C'est, de beaucoup, le signe le plus important et le plus fréquemment trouvé.

a/ - il réalise dans les cas typiques, un nanisme avec micromélie rhizomélique. Les membres sont courts et les segments proximaux sont particulièrement brefs; la longueur du buste reste

habituellement normale: ce qui fait souvent porter à première vue le diagnostic d'achondroplasie.

Mais il existe dans à peu près la moitié des cas une asymétrie dans la longueur des membres et c'est cette association : micromélie rhizomélique - asymétrie des membres qui est très évocatrice de la maladie, alors que l'asymétrie n'a jamais été retrouvée dans l'achondroplasie commune.

b/ - le raccourcissement isolé d'un ou de deux membres, peut se voir. Il porte le plus souvent sur le segment proximal (fémur) ou fréquemment sur le membre en entier.

Il peut porter sur le segment moyen EBEL et KEUTH atrophie de l'avant bras gauche. ASANTI et HEIKEL (Cas III): l'enfant avait été hospitalisé à l'âge de 1 mois pour des jambes anormalement courtes; le raccourcissement portant essentiellement sur les tibias des deux côtés.

La brièveté des membres peut s'accompagner de déformations évidentes cliniquement : incurvation, déformation fémorale en crosse; élargissement des extrémités métaphysaires.

c/ - L'absence de raccourcissement des membres n'élimine pas le diagnostic.

L'absence de tout raccourcissement a été notée plus d'une fois sur cinq par SAUGIER.

Nous avons trouvé 8 formes de ce type sur 22 cas, dont le nôtre : l'enfant était très petit à la naissance, mais de proportions harmonieuses.

B - Dysfonctionnement articulaire, très fréquemment retrouvé (56% des cas pour SAUGIER) surtout dans les formes majeures, mais également dans les formes mineures (RENATO et GAMBÀ).

- Il consiste en une raideur articulaire avec limitation des mouvements aussi bien actifs que passifs.

Cette anomalie se traduit typiquement par une attitude en demi-flexion permanente des articulations atteintes : l'extension complète est impossible à obtenir, rencontrant d'abord une résistance, puis un blocage complet.

Une ou plusieurs grandes articulations peuvent être atteintes, parfois celles des mains et des doigts (SACREZ) et même le rachis (CHRISTIAENS Cas I).

On a proposé deux mécanismes à ce dysfonctionnement :

- une altération des parties molles : fibrose des muscles et de la capsule. LUND en 1943 a décrit pour la première fois des modifications dans les muscles squelettiques et il a pu constater cette fibrose à l'examen histologique.
- une altération des surfaces articulaires avec élargissement des métaphyses et agrandissement des épiphyses.

Ce sont ces troubles articulaires qui pourraient rendre compte de la fréquence avec laquelle sont notées les anomalies de la statique du pied et la luxation congénitale de la hanche dont nous parlerons plus loin.

C - Dysmorphie faciale et modifications du crâne.

La dysmorphie faciale peut être évocatrice. Elle réalise un type de faciès assez particulier : SACREZ, ROVEI et CENTA ont donné récemment deux photographies frappantes :

- applatissement de l'ensemble du visage
- le cou est bref; la tête semble reposer directement sur les épaules.
- surtout, la moitié des observations rapporte l'existence d'un nez en selle avec dépression importante de la base.
- les os propres du nez peuvent manquer (MELNICK)
- la perméabilité des fosses nasales est parfois très

réduite (SACREZ) et même l'introduction d'une sonde impossible (ROVEI et CENTA).

L'asymétrie retrouvée au niveau des membres peut également toucher le visage :

- Cas I de CHRISTIAENS : hemihypertrophie faciale droite, isolée.
- Cas I de MAYER, WOLLENSACK et DAMEROW : légère hypoplasie faciale droite, du même côté où la micromélie rhizomélique était la plus accentuée.
- Cas II de MAYER, WOLLENSACK et DAMEROW : l'asymétrie de tout le côté gauche du corps est très accentuée avec hypoplasie faciale et microphthalmie.
- SAUGIER n'avait relevé cette anomalie qu'une seule fois : observation n°5 où les membres gauches et l'hémiface gauche sont atrophiés.

On a décrit également : front haut et bombé.

- hypertélorisme épicanthus
- obliquité mongoloïde ou antimongoloïde des fentes palpébrales
- aspect crétinoïde
- hypoplasie des maxillaires supérieurs et inférieurs (CHRISTIAENS Cas II).

- Palais ogival. Division palatine : sur 120 observations CHRISTIAENS note 8 fois le premier et 3 fois la seconde.
- Macrostomie (SACREZ).

Au niveau du Crâne, le fait important est la rareté de la macrocéphalie, alors qu'elle est pratiquement constante pour les achondroplasies. On ne la retrouve que 4 fois (WIEDEMANN, SILVERMANN Cas I, ASANTI et HEIKEL Cas IV, PC = 38,5 à la naissance, GAMBA et BORGHERINI).

Par contre, comme le souligne SAUGIER, au cours de l'évolution, la croissance normale de la tête contraste avec le

retard statural et réalise l'aspect que nous avons retrouvé chez l'enfant qui fait l'objet de notre observation : petit corps, grosse tête.

Notons parmi les modifications du crâne retrouvées :
larges fontanelles
oxycéphalie, microcéphalie, hydrocéphalie, brachycéphalie.

D - Autres anomalies osseuses.

a/ - Au niveau des extrémités on observe :

- des malformations au niveau des doigts et des orteils, certains sont trop courts ou trop longs (SACREZ, RANSOME et CUTI, MELNICK), où tous les doigts de même longueur (aspect de la main en trident (PALITZCH, MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I), d'aspect grossier (ASANTI et HEIKEL - Cas III). Polydactylie (THAMDRUP), syndactylie, adactylie.

- des anomalies de la statique du pied ont été signalées comme fréquentes : nous les avons retrouvées 6 fois.

Pieds valgus (MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW

Cas I : le pied était tourné vers la droite de 180°)

Pied bot, varus equin unilatéral ou bilatéral, pied bot talus.

Les mains peuvent être également touchées (mains en coup de vent cubital).

b/ - Au niveau du tronc

- Il existe souvent une cyphoscoliose : 10% des cas selon CHRISTIAENS. Elle est notée parfois dès le premier mois; elle est due alors à une malformation des corps vertébraux; mais elle apparaît surtout lorsque l'enfant grandit (SILVERMANN - Cas III, LESTER. W. PAUL, SELAKOVITCH, HORANSKY), le rôle d'une inégalité de longueur des membres inférieurs venant se surajouter ou agissant seul (ASANTI et HEIKEL - Cas I).

- Le tronc est noté court 1 fois, toujours par anomalie vertébrale

(ASANTI et HEIKEL - Cas IV).

c/ - Au niveau de la hanche

- Luxation uni ou bilatérale, qui peut être primaire ou secondaire (SAUGIER - Cas IV). Dans le cas I de MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW, la luxation est apparue à 3 ans 6 mois nécessitant une ostéotomie du col du fémur.

- coxavara, coxavalga.

II - SIGNES RADIOLOGIQUES.

L'examen radiologique est capital. Il affirmera le diagnostic. Il a permis souvent de le faire de façon fortuite.

A - Calcifications épiphysaires. C'est le signe radiologique essentiel. Elles caractérisent la maladie et en sont le signe majeur et constant. Elles sont nécessaires pour porter le diagnostic.

a/ - Elles atteignent uniquement les os d'ossification enchondrale, ou de cartilage respectant les os qui s'ossifient directement à partir du mésenchyme primitif : os de la voûte du crâne, de la face, du maxillaire.

C'est ce que confirment nos observations.

b/ - Aspect - De densité optique supérieure à celle des os environnant, elles se présentent comme de multiples ponctuations, isolées ou confluentes, rondes ou angulaires, de taille variable. On les a comparées à des têtes d'épingle ou à des plombs de chasse. Elles peuvent atteindre la taille d'un noyau de cerise, exceptionnellement s'étaler en cachets de cire.

c/ - Topographie - Elles prédominent dans la région épiphysaire des os longs : toutes les épiphyses des os peuvent être touchées, mais plus particulièrement celles des humérus et des fémurs. D'autres localisations sont fréquentes : les os courts des carpes et des tarses. Le rachis est une localisation très

observée (12 fois sur nos 22 cas); il peut être touché en son entier, y compris le rachis cervical (CHRISTIAENS Cas I), aussi bien que le sacrum et le coccyx. Les calcifications peuvent s'étendre à toute la vertèbre et même toucher les disques intervertébraux.

Parmi les autres localisations on peut citer :

- les phalanges, métacarpes, métatarses (MELNICK).
- le bassin dans ses zones cartilagineuses
- grand trochanter des fémurs.
- rotule.

Elles sont moins fréquemment trouvées au niveau : du sternum, de l'omoplate (acromion, coracoïde), des côtes dans leurs parties cartilagineuses, de l'os hyoïde, du cartilage thyroïde et même des cartilages du larynx, de la trachée et des bronches.

Enfin les parties cartilagineuses du crâne peuvent être touchées : des calcifications suprasellaires ont été décrites par KASER et par SAUGIER - Cas I. De petites calcifications au niveau du trou occipital ont été observées par MELNICK.

d/ - Siège et répartition - Au niveau des épiphyses, elles s'étendent plus ou moins régulièrement des métaphyses aux surfaces articulaires occupant :

- soit la place du futur noyau d'ossification
- ou dessinant les contours de la pièce cartilagineuse
- ou réalisant une opacité nuageuse sur une étendue de cartilage plus ou moins grande (MOSEKILDE).

Il faut souligner, caractère important, que ces calcifications ne sont pas rigoureusement limitées aux épiphyses mêmes, mais qu'on les retrouve aussi :

- dans les espaces interarticulaires (BOROVSKY et ARENDT, SILVERMANN - Cas I). Dans le cas V de SILVERMANN, il existait un amas calcifié gênant l'extension

du genou, reposant dans l'échancrure intercondylienne en continuité avec le cartilage articulaire, amas qui a été enlevé chirurgicalement.

- dans les tissus mous périarticulaires synoviales, ligaments, tendons. Ils forment parfois des masses para-articulaires visibles. SILVERMANN - Cas III signale une calcification des tissus mous aux extrémités distales des cubitus, là où les masses étaient cliniquement palpables. CARPENTIER-DINI indique que les éminences thénars étaient le siège de deux tuméfactions dures indépendantes des plans superficiels. La biopsie a pu en être faite, l'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic.

- au niveau des artères fémorales (RUBIN).

Presque toujours une étude radiologique complète montre une grande dispersion des calcifications dans tout le squelette, de façon constante dans les formes avec micromélie rhizomélique, fréquemment dans les formes où le raccourcissement est localisé (la ponctuation est alors la plus abondante du côté où siège le raccourcissement), et même, de nombreuses fois, dans les formes mineures sans raccourcissement (JOSEPHSON et ORIATTI, FORD, SCHNEIDER et BRANDOW - Cas II, GEKLE) où l'on retrouve, entre autres, des calcifications au niveau des cartilages thyroïdes et cricoïdes. Mais il est des cas relativement rares où les calcifications sont localisées à un segment de membre seulement, chez des malades porteurs d'un raccourcissement isolé d'un membre, où même à une ou deux articulations seulement. C'est le cas de notre observation où les calcifications, peu nombreuses, sont strictement localisées aux deux tarse, de même que dans l'observation

de SWOBODA et UGLAND. Le cas II de ASANTI et HEIKEL montre une localisation seulement au tarse droit.

e/ - Ces calcifications anarchiques ne sont pas des noyaux d'ossification fragmentés, dont elles précèderaient la survenue puisqu'on les trouve à la naissance, non seulement à la place des noyaux d'ossification normalement attendus, mais aussi là où ils devraient être encore invisibles : Les noyaux d'ossification apparaissent ensuite bien individualisés par rapport aux calcifications, ainsi qu'on peut le constater dans notre observation.

B - Anomalies du type chondrodystrophiques.

Elles sont inconstantes, comme le sont les manifestations cliniques dont elles sont la traduction.

1/ - Dysmorphie des os longs. - On constate :

- une brièveté remarquable des diaphyses, épaisses, trapues et incurvées avec dans certains cas une structure d'ensemble souvent irrégulière. Ces anomalies sont réalisées au maximum lorsqu'existe la micromélie rhizomélique.

- altérations métaphysaires fréquentes, importantes à considérer car elles conditionnent les troubles secondaires de la croissance osseuse. Déformations en champignon, en trompette, en éperon, associées à des anomalies de la ligne d'ossification qui peut être irrégulière, convexe, concave ou fortement oblique.

- Nous avons retrouvé dans l'observation de GAMBA et BORGHERINI des stries de raréfaction métaphysaires de tous les os longs en relation, selon les auteurs, avec des causes exogènes : toxémie gravidique de la mère, mais qui pourrait évoquer également une embryopathie rubéolique.

- Inégalité de longueur de deux os d'un même segment de membre que nous avons relevée dans deux nouveaux cas (ASANTI et HEIKEL - Cas III, SACREZ).

2/ - Au niveau du rachis.

Des malformations a ce niveau paraissent fréquentes. Elles consistent en :

. corps vertébraux de tailles inégales, aplatis ou déformés, hémivertèbres, vertèbres supplémentaires comme nous l'avons retrouvé dans un certain nombre de cas. Elles entraînent des cyphoscolioses qui grèvent le pronostic lointain.

. On relève également une dysraphie vertébrale étendue: de la colonne cervicale et des premières dorsales (MARTIN - Cas II), comme dans l'observation de R. FOURNIL où existait un spina C_1C_2 .

. Dans notre observation on a constaté des distances interpédiculaires égales au niveau de L_2 , L_3 , L_4 , seule L_5 s'élargissant.

3/ - Au niveau du crâne.

- Une verticalisation de la base (JEUNE, KASER, SAUGIER - Cas IV) a été retrouvée associée à un raccourcissement dans un certain nombre de cas (MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I et II, notre observation).

Les modifications du crâne qui sont habituelles dans l'achondroplasie, n'apparaissent que rarement dans la maladie des épiphyses ponctuées.

- Absence des os propres du nez (MELNICK).

C - Age osseux.

Alors que les auteurs ont peu insisté sur ce point notre observation nous a conduit à y prêter un certain intérêt. Il

apparaît ainsi que :

1/ - Au niveau des zones ponctuées.

Le plus souvent les points d'ossification apparaissent avec un retard qui, fréquemment léger, peut être cependant important. CHRISTIAENS - Cas I : à 8 mois seul existe le calcanéum aux tarses; le point astragalien n'apparaît qu'à 13 mois, tandis qu'à 2 ans 6 mois le cuboïde est présent, mais les cunéiformes encore absents. SILVERMANN - Cas III : à 15 mois pas de points fémoraux supérieurs; un seul point aux poignets. On pourrait également citer : SILVERMANN - Cas IV; BYRON, BROGDON et CROW; R. FOURNIL etc.

Ces noyaux apparaissent souvent anormaux : irréguliers, fragmentés, petits, d'autant plus qu'il existe une dystrophie osseuse associée (JEUNE; RANSOME et KUTI).

2/ - Au niveau de zones non ponctuées.

Habituellement l'apparition des points d'ossification a lieu à la date normale, cependant l'ossification peut être également retardée, c'est le cas

- de notre observation où l'on constate un retard global de maturation osseuse : les points tibiaux supérieurs n'apparaissent qu'entre 4 et 5 mois. A 8 mois pas de points fémoraux supérieurs.
- de celle de GAMBA et BORGHERINI qui chez un enfant à terme notent l'absence à la naissance des noyaux d'ossification du genou, du cuboïde.

III - SIGNES OCULAIRES.

A - La Cataracte

C'est un signe majeur de la maladie qui s'observe surtout dans les formes complètes, sévères avec chondrodystrophie. On doit cependant la rechercher systématiquement dans tous les cas. Sa fréquence a été estimée suivant les auteurs de 29 à 50 % mais souvent elle n'a pas été mentionnée. Nous l'avons retrouvée 6 fois présente sur nos 22 cas et absente 16 fois.

Presque toujours congénitale, elle existe dès la naissance; mais il faut distinguer suivant NORDMANN des cataractes "post-natales précoces" que l'on voit s'installer au cours de l'évolution :

- à 4 mois 1/2 (DE TONI et PAFIO); à 11 mois (BLOXOM); ALLANSMITH a constaté à la naissance une cataracte droite, puis à 3 mois un début de cataracte gauche. FORNI a indiqué une cataracte apparue en quelques mois. DE FAUW observe une opacité qui, absente à la naissance, s'est développée au cours de la première année.

Parmi nos observations on peut noter (SACREZ), l'absence d'opacité cristallienne à l'ophtalmoscope à 11 jours, mais à 22 jours l'examen biomicroscopique découvre une cataracte bilatérale symétrique.

Le plus souvent il s'agit d'une cataracte bilatérale, totale, symétrique, évolutive. Mais elle a été signalée parfois comme unilatérale (JOLLY; de FAUW; SAUGIER - Cas V); ou bien quoique bilatérale, elle peut être totale d'un côté, partielle de l'autre (WOLLENSAK - Cas II . SAVIGNAC, SAUGIER-Cas I .)

C'est parfois une cataracte nucléaire avec des opacités radiaires. D'autre fois, elle est du type zonulaire respectant les noyaux embryonnaires et foetaux (de FAUW).

SACREZ signale une densification ~~cuneiforme~~ ^{en forme}, bilatérale et symétrique située dans la corticale postérieure, les noyaux restant

normaux. Il a bien précisé l'examen biomicroscopique : la densification cuneiforme n'est pas homogène, mais constituée d'une poussière de très fines opacités. Il a pu compléter son observation par un examen anatomopathologique du cristallin et constater une lésion relativement discrète, caractérisée par son aspect vacuolaire (voir aussi FORNI et FRANCOIS).

La cataracte est un élément de mauvais pronostic, la mort survenant dans plus de la moitié des cas.

B - D'autres signes oculaires, plus rares, sont mentionnés.

Surtout une atrophie optique pouvant s'accompagner ou non de cataracte uni ou bilatérale. Signalée précédemment dans 4 cas, nous l'avons retrouvée deux fois : MELNICK (8 mois, sans cataracte); ASANTI et HEIKEL - Cas IV (5 mois, les fonds d'yeux étaient normaux à la naissance).

Microphthalmie unilatérale, dans deux cas, coïncidant avec une hémiatrophie faciale, un raccourcissement des membres et une cataracte de ce côté (SAUGIER - Cas V; MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas II).

Hétérochromie; Anisocorie; fente palpébrale plus étroite à droite, du côté de la cataracte (DE FAUW); exophtalmie.

IV - SIGNES CUTANES.

Moins évocateurs, ces signes sont cependant fréquemment associés à la maladie. Ils existent dans un quart des cas environ et se retrouvent surtout dans les formes graves, mais également dans des formes mineures.

Ils sont très variés : les manifestations hyperkératodermiques semblent les plus caractéristiques du syndrome. Nous citerons :

- peau épaisse, infiltrée, moins élastique (MARTIN - Cas II), GAMBA et BORGHERINI);
- peau rugueuse, sèche, écailleuse
- peau formant des plis transversaux paraissant parfois trop large pour

les membres raccourcis.

- Ichtyose fréquente (CONRADI; HASSLER; JOLLY, MAYER; WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I; ASANTI et HEIKEL - Cas VI).

- Hyperkeratose ichtyosiforme.

Il peut s'agir également :

- d'erythrodermie desquamative prenant un aspect bulleux par endroit dans le cas que nous rapportons (CHRISTIANS - Cas II)

- dermite desquamante (FRANCOIS; BURKHARDT) ou seborrheique (KUCSKO).

- Deux cas d'Incontinentia pigmenti ont été signalés, (ALLANSMITH et CURTH), maladie qui semble relever d'une atteinte embryonnaire précoce.

Dans l'observation de MARTIN il est signalé une dysplasie cutanée étendue, avec élastorrhéxis, accompagnant une aplasie de la paroi musculaire abdominale.

Des lésions des phanères peuvent s'associer ou être isolées :

- cheveux, sourcils, cils : rares et rudimentaires (JEUNE; LUND; FRANCOIS).

- plages alopéciques (SACREZ; MAYER; WOLLENSAK et DAMEROW).

- blépharite (SACREZ).

V - MALFORMATIONS VISCERALES.

Elles se présentent avec une certaine fréquence

- Des cardiopathies congénitales ont surtout été retrouvées (10% des cas).

Il s'agissait lorsque le diagnostic a été précisé de truncus artériosus; CIA, CIV simple ou associée à un canal artériel, sténose pulmonaire valvulaire (d'après CHRISTIAENS). Tétralogie de Fallot (ASANTI et HEIKEL.)

- Deux publications récentes font état de tachycardie paroxystique d'étiologie indéterminée (FRITSCH et MANZKE; PALITZSCH).

- Malformations rénales : Kystes corticaux (KUCSKO, PUTSCHAR); hydronéphroses (BRIGGS et EMERY).

Nous avons relevé des reins plurilobés à l'autopsie (ROVEI et CENTA) et deux observations de MARTIN avec des malformations sévères du tractus urinaire faisant partie d'un ensemble polymalformatif.

Cas I : hydronéphrose du rein droit avec uretère court, vessie énorme;

Cas II : vessie énorme avec reflux urétéral du côté droit.

- Appareil digestif . - Mégaoesophage (JAROUSSE); anomalie du cardia à l'autopsie (SACREZ); hernie hiatale; hernie diaphragmatique (ASANTI et HEIKEL - Cas IV).

La macroglossie a été notée plusieurs fois. SACREZ en rend en partie responsable les troubles intenses de la succion chez l'enfant qu'il a observé.

- Hernies inguinales ou ombilicales (dont notre observation).

VI - DEBILITE GENERALE.

Elle est particulièrement évidente chez ces malades; ce sont dans la moitié des cas des prématurés ou des enfants nés à terme avec un faible poids de naissance, témoignant d'une souffrance in utero.

Ils s'élèvent presque toujours très difficilement et meurent en grand nombre durant la première enfance.

Cette débilité consiste :

- en une hypotrophie plus ou moins importante. Les difficultés d'alimentation, qui l'expliquent en partie, peuvent être en quelques semaines la cause de la mort par hypotrepisie (SACREZ; CRISTIAENS - Cas II; JADOUL) ou d'un gain pondéral très faible dans les premiers mois. Le cas II de SILVERMANN est frappant : 2.300 g à la naissance, 3.500 g à 4 mois; 3.300 g à 6 mois; 4.000 à 19 mois). JEUNE avait attiré l'attention sur le cas qu'il rapporte comportant un état prolongé, mais transitoire, d'acidose rénale qui avait mis la vie de l'enfant en danger. Il se demandait si elle n'intervenait pas dans la très grande léthalité de la maladie au cours de la

première année où elle serait passée inaperçue. Cependant aucune anomalie de ce type n'a été relevée depuis, notamment dans nos observations. L'hypotrophie peut se retrouver même dans les formes mineures (notre cas) : Laurent ne pèse que 8.000 g à 23 mois pour 76 cm) (CHRISTIAENS - Cas I).

- en une sensibilité particulière aux infections à laquelle n'échappent pas les formes mineures (notre cas; CHRISTIAENS - Cas I). Cette sensibilité n'a pas encore trouvé d'explication : carence en anti-corps ? agranulocytose ?
- les malformations congénitales associées ont un rôle aggravant.

C H A P I T R E V

EXAMENS DE LABORATOIRE

Si ces examens se sont développés au cours de ces dernières années, ils n'ont cependant révélé aucune anomalie constante et significative.

A/ - EXAMENS METABOLIQUES.

I - Métabolisme phosphocalcique. C'est l'examen le plus ancien et le plus courant, il n'a jamais apporté de renseignement particulièrement intéressant.

- Les phosphatases alcalines sont quelquefois élevées (STUVE; BOROWSKY; JOLLY). Deux bilans phosphocalciques ont été effectués : ils révèlent une hypercalciurie nette avec un bilan calcique très positif chez un nourrisson de un mois (JADOUL) et chez un nouveau né (SAUGIER - Cas III). L'absorption intestinale était donc augmentée et peut être le seuil rénal d'élimination abaissé d'après ces auteurs.

- Dans notre cas la calciurie était normale :
2 mg/kg par 24 heures à un mois et demi.

II - Muccopolysaccharides acides urinaires.

Ils ont été dosés plus récemment mais dans tous les cas l'élimination était normale qualitativement et quantitativement (CHRISTIAENS - Cas I); MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I et II; SAUGIER).

III - Autres investigations.

- Etude des protides sanguins : normale
- Ionogrammes sanguins et urinaires : normaux.

B/ - ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES.

Les dermatoglyphes ont été étudiés dans trois cas où ils se sont révélés anormaux :

- JOSEPHSON avait déjà signalé un pli palmaire transverse droit.
- SACREZ : pli palmaire transverse, unique, bilatéral et ascension du triradius axial.
- dans notre cas : triradius en position anormale.

Mais les caryotypes effectués dans certains cas apparaissent tous normaux (THAMDRUP 1962; MELNICK 1965; CHRISTIANS - Cas I, SAUGIER; notre cas).

C/ - RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE INFECTIEUSE.

- Réaction sérologique de la Syphilis : une seule observée positivement (SACREZ). La mère avait des stigmates secondaires un mois avant l'accouchement; elle a été traitée à la pénicilline. L'enfant n'était porteur d'aucun stigmate de syphilis congénitale.

- Toxoplasmose : un seul cas congénital a été relevé (GECKLE).

- Listeriose, coxsachies virus : négatifs.

D/ - EXPLORATION THYROIDIENNE .

Une attention spéciale a été portée à cette exploration car elle a été effectuée sur notre malade pour établir un diagnostic différentiel avec un myxoedème possible. Elle a donné : cholestérol 1,55 g; iode protéique sanguin 6,9 $\times$ pour cent; fixation thyroïdienne ^{132}I : 2ème heure 16%; 4ème heure 24%; 6ème heure 29%.

Ces valeurs sont normales comme l'avait constaté divers auteurs. Cependant KREMENS trouve une fixation basse de ^{131}I à deux reprises chez son malade ainsi que chez d'autres membres de la famille. ROSSIER - Cas II de SAUGIER a fait une exploration très complète dans un cas où la mère était une myxoédémateuse en rupture de traitement. Il n'a relevé aucune anomalie chez l'enfant.

C H A P I T R E VI

EVOLUTION.

La maladie des épiphyses ponctuées entraîne la mort dans près de la moitié des cas; celle-ci survient au cours de la première année, exceptionnellement au-delà. Actuellement 168 cas de cette maladie ont été signalés sur lesquels 66 ont entraîné la mort avant 18 mois; 35 survies ont été notées après ce laps de temps, dont certaines ont été suivies de mort ultérieure. Dans 67 cas, l'évolution n'a pas été mentionnée. Passée la première année, le pronostic vital apparaît nettement plus favorable.

I - CAUSES DE LA MORT.

En dehors de quelques cas d'enfants morts nés, ou de décès dans les premiers jours par immaturité, la mort est provoquée le plus fréquemment par l'infection, en particulier, pulmonaire (SHARMA et ANAND; 2 ans 1/2; BAFFY et POSTERARO : 3 mois; GAMBA et BORGUERINI, 9 jours).

Viennent ensuite par ordre décroissant :

- les troubles de la nutrition : vomissements, anorexie, troubles de la déglutition, diarrhées, cachexie.
- l'insuffisance cardiaque (3 cas).
- les syndromes hémorragiques (2 cas).

De ces observations, il ressort que la débilité générale (sensibilité à l'infection, difficultés d'alimentation) et les cardiopathies (13 morts sur 16 cas) sont des causes essentielles de la mort. Toutefois, les troubles digestifs et la cachexie peuvent être les seuls responsables

du décès. SACREZ a fait observer que les difficultés d'élevage, souvent signalées et mal expliquées, avaient pour origine, dans son cas, la perméabilité très réduite des fosses nasales, la macroglossie et l'anomalie du cardia, sans doute responsables des régurgitations et de leurs conséquences (bronchopneumonie de déglutition).

En fonction de la forme clinique, il paraît possible de porter un pronostic plus ou moins favorable : il est indiqué (SAUGIER) que dans les cas avec micromélie la mort survient à peu près une fois sur deux et que les formes sans micromélie entraînent bien moins souvent le décès. Cependant dans nos 22 cas, nous avons relevé 3 morts pour 9 formes majeures et 3 morts pour 8 formes mineures. Peut être certaines formes mineures, non décelées entraînent elles la mort par prématurité. Dans le cas de ROVEI et CENTA où le décès est survenu au 2ème jour après une césarienne à 7 mois 1/2 la maladie des épiphyses ponctuées a été découverte tout à fait fortuitement sous une forme mineure.

II - EVOLUTION REGRESSIVE DES CALCIFICATIONS.

Tous les auteurs sont d'accord pour constater une régression des calcifications épiphysaires au cours de l'évolution de la maladie. Dans de rares cas une extension des calcifications a cependant été observées témoignant de la persistance du processus pathogène (DE TONI et PAPIO; BETOULIERES et CADERAS de KERLEAN; KAPLAN - Cas I de SAUGIER).

La disparition des calcifications peut s'effectuer suivant deux modes principaux :

- résorption lente avec diminution de leur nombre et atténuation de leur densité;
- incorporation progressive dans le centre d'ossification normal.

La régression commence généralement vers les 6 mois; elle s'observe cependant parfois beaucoup plus tôt. D'abord rapide, elle

se ralentit progressivement pour devenir totale d'après tous les auteurs entre la 3ème et la 4ème année, ce qui rend le diagnostic de la maladie impossible, le signe fondamental ayant disparu. Néanmoins nous avons trouvé dans deux cas une disparition incomplète des calcifications au-delà de cet âge :

ASANTI et HEIKEL - Cas I notent qu'à 5 ans elles ont incomplètement disparues et qu'à 7 ans leur disparition était totale;

MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I observent à 4 ans 1/2 une persistance de quelques calcifications aux genoux.

Toutefois la régression des calcifications épiphysaires ne peut pas être considéré comme un signe d'amélioration puisqu'elle s'observe même chez les enfants qui décéderont. D'autre part, certaines formes mineures peuvent n'avoir pas été diagnostiquées chez des enfants ayant survécu, le signe clinique principal ayant disparu. Dans notre cas, à 23 mois, les calcifications avaient complètement regressé et rien, en l'absence des documents antérieurs, n'aurait pu expliquer le retard staturopondéral manifeste.

III - CROISSANCE OSSEUSE ET STATURALE.

Chez les enfants survivants, on constate des anomalies de croissance osseuse beaucoup plus fréquentes que JEUNE ne l'avait indiqué. Les troubles de croissance risquent d'être les plus importants lorsque les ponctuations sont particulièrement nombreuses, mais ils paraissent plus liés aux altérations métaphysaires qu'aux calcifications épiphysaires.

A - Dans le cas des formes microméliques, la croissance osseuse s'améliore sans contre dit, mais elle laisse toujours des séquelles parmi lesquelles suivant les cas :

- Un nanisme avec micromélie rhizomélique (ALLANSMITH : a 4 ans la taille est au-dessous du 3ème percentile; CARPENTIER-DINI à 7 ans le garçon mesure 101 cm; BURCKHARDT : naine de 21 ans; FRITSCH et

MANKE : nain cyphoscoliotique, 105 cm à 8 ans 1/2.

- Le raccourcissement d'un membre a été observé par WENZL et IWINS; PAUL; SELAKOWITCH. Nous l'avons retrouvé dans l'observation de ASANTI et HEIKEL - Cas I (jambe gauche plus courte de 5 cm par rapport à la droite à 8 ans). Dans le cas I de MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW la micromélie rhizomélique asymétrique entraînait à 4 ans 1/2 un raccourcissement de la jambe droite de 3 cm, malgré un développement statural convenable.
- Une cyphoscoliose fréquente, même si elle n'existait pas initialement.
- des déformations des hanches, surtout coxavara et luxations, altération de la tête fémorale.
- genu valgum.

B - Dans les formes non microméliques, des séquelles sont possibles soit cliniques :

- Le malade de SWOBODA qui avait des calcifications uniquement localisées aux tarse, présentait à 4 ans des pieds exceptionnellement petits.
- La taille semble vouloir être au-dessous de la moyenne (CHRISTIAENS : 82 cm à 2 ans 1/2; VINKE et DUFFY fille mesurant 1,45 à 16 ans) (notre cas où l'enfant à 23 mois ne mesure que 76 cm) mais certains sujets acquièrent une taille normale, parfois grande.

Soit radiologiques :

- anomalies des épiphyses : VINKE et DUFFY - Cas II chez un jeune homme mesurant 1,90 à 18 ans; SILVERMANN - Cas III chez un enfant de 13 ans mesurant 1,73 m.
- ces séquelles épiphysaires ont été comparées aux anomalies épiphysaires de la dysplasie polyépiphysaire

C - Séquelles évoquant une dysplasie polyépiphysaire.

(Dysplasia epiphysealis multiplex).

Lorsque l'on a pu suivre des malades atteints de la maladie des épiphyses ponctuées, suffisamment longtemps après la dispa-

-rition des calcifications, on a observé, dans certains cas, un trouble de l'ossification enchondrale, prédominant sur les épiphyses, là où les calcifications étaient présentes et constituant secondairement un tableau clinique ou simplement radiologique évocateur d'une dysplasie polyépiphysaire.

SILVERMANN a rapporté trois observations de maladies certaines des épiphyses ponctuées, diagnostiquées radiologiquement et qui a son avis , ont évolué secondairement comme des dysplasie polyépiphysaires, mais asymétriques (VINKE et DUFFY Cas I et II - SILVERMANN - Cas 6). Il a été frappé par les points communs que présentent la maladie des épiphyses ponctuées et la dysplasie polyépiphysaire. Il émet l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une seule et même maladie, mais à des stades différents ou à différents degrés de gravité : le type multiplex représenterait le stade ultérieur du type punctata chez les enfants encore en vie. En effet le diagnostic de la dysplasie polyépiphysaire est porté au-delà de deux ans, à un âge où le diagnostic de la maladie des épiphyses ponctuées n'est habituellement plus faisable, en raison de la regression ou de la disparition des calcifications. Ces maladies ont en commun : l'ensellure nasale, la fréquence du nanisme, le retard dans l'ossification des épiphyses et les séquelles radiologiques.

Pour SILVERMANN une altération prénatale du cartilage ou du précartilage entrainerait une calcification au niveau des lésions, un retard dans l'apparition des centres d'ossification, une déformation des surfaces articulaires et une diminution de la croissance en longueur des os, à des degrés variables suivant la localisation de la calcification à la zone subarticulaire ou à la région du cartilage proliférant.

La forme la plus bénigne de cette maladie du cartilage consisterait seulement en un retard de l'ossification sans calcifications épiphysaires et peut être en une légère restriction dans la croissance épiphysaire.

Cette altération prénatale du cartilage serait l'origine commune de diverses maladies congénitales épiphysaires. Il s'agirait finalement d'une même maladie sous différentes formes.

Cette opinion a été discutée par SAUGIER qui ne se range pas sans restriction à l'avis de SILVERMANN en invoquant : l'asymétrie fréquente dans la maladie des épiphyses ponctuées forme majeure, rare dans la dysplasie polyépiphysaire; la fréquence des cyphoscolioses dans la maladie des épiphyses ponctuées; les signes cutanés et la cataracte retrouvés dans des formes non mortelles de la maladie des épiphyses ponctuées et qui ne sont qu'exceptionnellement présents dans la dysplasie polyépiphysaire; surtout d'après lui des dysplasies polyépiphysaires ont été radiographiées dans la première enfance sans que l'on observe de calcifications épiphysaires (MAROTEAUX).

Nous avons trouvé une observation de CARPENTIER-DINI qui décrit un cas de maladie des épiphyses ponctuées suivi durant 6 ans radiologiquement. Il se présente de façon similaire à ceux de SILVERMANN, toutefois cet auteur ne se range pas à l'avis de celui-ci. D'autre part le cas I de MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW présente à 4 ans 1/2 des altérations épiphysaires comparables à celles de la dysplasie polyépiphysaire, mais les calcifications persistent à cet âge ainsi que les troubles cutanés et une micromélie rhizomélique asymétrique qui caractérisent la maladie des épiphyses ponctuées.

Il est difficile de trancher la question. On ne peut que rapprocher les troubles de l'ossification enchondrale de la maladie des épiphyses ponctuées du vaste groupe des dysplasies polyépiphysaires caractérisées par un défaut et des irrégularités du développement des épiphyses, des métaphyses et des corps vertébraux, mais en soulignant leur asymétrie (J. LEFEBVRE).

IV - EVOLUTION DES TROUBLES ASSOCIES.

Dans les cas de survies, les troubles associés ont une évolution propre qui pose, chaque fois, des problèmes particuliers.

A - La cataracte - Elle nécessite un traitement chirurgical précoce, sinon elle risque de provoquer une perturbation du développement psychique.

B - Les troubles cutanés évoluent généralement d'une manière favorable, parfois même très tôt, dès les premières semaines. Cependant chez certains malades, ils peuvent persister ou se succéder dans des types différents : par exemple ALLANSMITH a constaté à la naissance une érythrodermie ichtyosiforme qui s'est améliorée progressivement, laissant une pigmentation de la peau en stries et en taches, à laquelle a succédé à 4 ans une incontinentia pigmenti.

Dans le cas I de MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW il existait une ichtyose à la naissance qui a complètement disparue à 6 mois, sauf une légère desquamation; mais à 4 ans 1/2 la peau entière était devenue sèche, desquamait et était d'un turgor minime faisant penser à une cutis laxa. D'autre part, la poussée des cheveux était rare avec des plages d'alopécie.

C - Les troubles articulaires régressent le plus souvent, mais peuvent nécessiter un traitement chirurgical (section de brides aponévrotiques) ou orthopédique (gouttière plâtrée).

D - Débilité générale - Au-delà de 1 an environ, le pronostic vital devient beaucoup plus favorable; les décès sont exceptionnels (3 cas au-delà de deux ans).

E - Troubles psychiques - L'enfant que nous avons observé présente un retard psychomoteur modéré. Dans la grande majorité des cas de maladie des épiphyses ponctuées, le psychisme était normal. Lorsqu'un retard a été constaté (13 cas) il a pu être expliqué par une cataracte bilatérale (9 cas).

C H A P I T R E VII

FORMES CLINIQUES

Les différents signes cliniques se groupent de façon variable suivant les cas. En 1953, JEUNE, à partir de 40 observations, a donné une classification en formes majeures, intermédiaires et mineures, classification basée essentiellement sur le raccourcissement des membres. Depuis que les cas décrits ont été plus nombreux (164 cas) quelques modifications ont été apportées en faisant intervenir les signes associés.

	Forme majeure	Forme intermédiaire	Forme mineure	Forme indéterminée
Micromélie rhizomélique	Constante	0	0	
Asymétrie	Inconstante	Constante		
Cataracte	Fréquente	Inconstante	exceptionnelle	
Troubles cutanés	Très fréquents	Fréquents	inconstants	
Troubles articulaires	Fréquents	Fréquents	inconstants	
Nombre de cas	92	24	39	9
Décès constatés	46	5	12	?

La forme mineure est selon JEUNE, d'expression purement radiologique : de nombreuses observations sans raccourcissement des membres ont montré que l'on pouvait y observer cependant :

- une taille parfois inférieure à la normale

BETOULIERES : 39 cm à la naissance (8 mois 1/2)

Notre cas : 41 cm à la naissance (8 mois 1/3)

- des signes cutanés, une cataracte
- une cardiopathie - Raymond FOURNIL

BETOULIERES

qui entraîne la mort.

Bien que le pronostic vital soit le plus défavorable pour la forme majeure, la débilité affecte également les formes mineures et peut avoir des conséquences fatales. Sur les 8 cas de forme mineure que nous avons relevé, il y a eu trois décès : l'un a trois mois par pneumopathie (BAFFI et POSTERARO); l'autre au 2ème jour par immaturité (ROVEI et CENTA); le dernier au 9ème jour par immaturité et bronchopneumonie. Le cas de CHRISTIAENS a présenté des pneumopathies graves répétées durant la première année ayant nécessité plusieurs hospitalisations.

Dans les formes intermédiaires, le pronostic vital est relativement favorable, mais les séquelles osseuses dues au raccourcissement et les cyphoscolioses grèvent lourdement l'avenir du sujet.

C H A P I T R E VIII

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'examen radiologique est la base essentielle du diagnostic. Dans la majorité des cas, l'aspect ponctué caractéristique, suffit à confirmer ou à établir le diagnostic. Cependant peuvent être discutés :

I - LE MYXOEDEME

Les calcifications de la maladie des épiphyses ponctuées ont pu dans certaines formes localisées évoquer en premier lieu la dysgénésie épiphysaire du myxoedème infantile.

C'est le problème qui s'est posé dans notre cas.

a/ - Dysgénésie épiphysaire : elle est observée dans 90 % des cas de myxoédème. C'est ici le noyau d'ossification qui, au lieu d'être dense et homogène, apparaît sous la forme de multiples centres séparés : l'aspect est fragmenté, tacheté, irrégulier, rappelant celui de la maladie des épiphyses ponctuées.

Toutes les épiphyses, tous les petits os, peuvent être atteints, mais la dysgénésie :

- s'associe à un retard de maturation osseuse constant, même dans les hypothyroïdies les plus discrètes;
- ces modifications sont symétriques.

strictement localisées au noyau épiphysaire

L'atteinte du cuboïde des épiphyses tibiales et fémorales du genou, de l'astragale et du calcaneum indique le début prénatal de l'hypothyroïdie.

Elle s'observe dès les premiers mois de la vie

- L'absence ou la dysgénésie des points d'ossification néonataux est un des principaux critères du diagnostic du myxoedème. C'est ce qui nous a fait suspecter ce diagnostic chez notre malade dont l'aspect clinique aurait pu être celui d'une hypothyroïdie discrète : retard statural, tête relativement grosse, ensellure nasale, hernie ombilicale.

Le malade de GAMBÀ-BORGHERINI et SORAMAE (enfant à terme) présentait comme nous l'avons signalé une absence des noyaux d'ossification habituellement présents à la naissance, au genou et au cuboïde, mais l'aspect ponctué au niveau de zones qui auraient du être radiologiquement transparentes permettait de faire le diagnostic de la maladie des épiphyses ponctuées.

b/ - Certains aspects radiologiques sont communs aux deux affections.

- Au rachis : persistance de la forme ovalaire du corps vertébral;
persistance d'une encoche à la face antérieure des corps vertébraux;
déformation en coin des vertèbres lombaires soit unique, soit multifocale.
- au crâne : la base est raccourcie par défaut de développement du sphénoïde.

c/ - Par contre, la densification du squelette particulièrement du squelette craniofacial a été notée dans 80% des cas d'hypothyroïdie, alors que les anomalies dans ce sens n'ont été trouvées que deux fois dans la maladie des épiphyses ponctuées (PUTSCHAR; SAUGIER - Cas III).

d/ - Le laboratoire permet de faire le diagnostic. Cependant, dans le cas d'ectopie thyroïdienne, la fixation d'iode et le P.B.I. peuvent être peu perturbés. Il faut alors une cartographie permettant de situer l'ébauche de la glande. Rappelons à ce propos que seul

KREMENS suspectant une relation entre la maladie et une hypothyroïdie a trouvé une fixation basse de ^{131}I chez l'enfant et chez d'autres membres de la famille.

e/ - Dans les cas incertains, le traitement d'épreuve par les extraits thyroïdiens reste le meilleur critère diagnostique d'une hypothyroïdie.

Sous traitement, dans ce cas :

- la vitesse de croissance s'accélère au-delà des valeurs normales;
- le retard de maturation osseuse se répare parallèlement;
- chaque petit centre des noyaux d'ossification dysgénésiques s'accroît séparément séparément pour fusionner avec ses voisins d'autant plus tôt qu'une thérapeutique a été instituée.
- Les centres qui apparaissent peuvent être également dysgénésiques.

Dans la maladie des épiphyses ponctuées, chaque fois que ce traitement a été effectué, et comme nous l'avons observé, la croissance n'est pas modifiée et se poursuit à l'arrêt du traitement. L'aspect ponctué n'est pas modifié ou même s'atténue. Quand les noyaux d'ossification apparaissent, ils sont bien individualisés par rapport aux calcifications.

II - L'ACHONDROPLASIE.

Devant un nouveau né nain, présentant une micromélie rhizomélique et une ensellure nasale, l'achondroplasie est généralement le premier diagnostic évoqué, mais :

- la macrocéphalie est plus constante que dans la maladie des épiphyses ponctuées.
- l'asymétrie, la cataracte, les troubles cutanés à type d'hyperkératose orienteront le diagnostic : ces anomalies associées ne se retrouvant jamais dans l'achondroplasie. En leur absence, seul l'examen radiologique permet d'affirmer le diagnostic.
- Si les aspects de type chondrodystrophique sont très semblables dans les deux maladies, il manque toujours les calcifications

ponctuées dans l'achondroplasie.

La similitude des lésions cartilagineuses dans les deux maladies n'indique pas forcément leur identité (JEUNE). Les cartilages en activité réagissent de façon semblable aux deux agresseurs que représentent :

- la calcinose épiphysaire de la maladie des épiphyses ponctuées.
- et l'agent inconnu de l'achondroplasie

On observe en outre dans celle-ci un raccourcissement de la base du crâne très net et pratiquement constant, alors qu'il n'a été que peu signalé dans la maladie des épiphyses ponctuées.

Dans l'achondroplasie existe un rétrécissement électif du canal rachidien lombaire

- La transmission est autosomique dominante.

Il est important de poser le diagnostic précocément car le pronostic vital dans la première année de ces deux affections est bien différent. Il est sévère dans la maladie des épiphyses ponctuées alors que l'achondroplasie est porteur d'une disgrâce morphologique, parfaitement compatible avec la vie, mais qui ira en s'accroissant avec la croissance sans qu'aucune amélioration soit à espérer.

En fait, le diagnostic différentiel est ici un problème d'ordre beaucoup plus nosologique. Certains auteurs considèrent en effet la maladie des épiphyses ponctuées comme une forme frustre d'achondroplasie alors que d'autres opposent formellement les deux maladies. Cette opposition semblant mieux cadrer avec les faits cliniques, radiologiques et anatomiques (JEUNE; MONTLOUIS).

III - LE SYNDROME D'ELLIS VAN CREVELD et le NANISME DIASTROPHIQUE.

Ces deux affections peuvent être aussi évoquées sur l'aspect clinique, mais là encore les clichés radiographiques permettront le diagnostic.

IV - L'OSTEOPOECILLIE.

Elle a été introduite dans le diagnostic différentiel par de nombreux auteurs. Il s'agit radiologiquement de tâches lenticulaires denses qui siègent dans la région métaphysaire et épiphysaire des os longs sans la déborder. L'os iliaque et l'omoplate sont souvent intéressés. Les vertèbres sont indemnes de toute anomalie. Les taches surviennent dans de l'os minéralisé, et non pas dans le cartilage comme les calcifications de la maladie des épiphyses ponctuées.

Elle est de découverte plus tardive et n'a pas de traduction clinique.

Il faut cependant noter que peut s'y associer comme dans la maladie des épiphyses ponctuées des anomalies cutanées : la plus fréquente est ici la dermatofibrose lenticulaire parfois une kératose palmo-plantaire.

V - LA DYSPLASIE POLYEPIPHYSAIRE.

Chez le grand enfant, une fois les calcifications disparues, le diagnostic différentiel est difficile s'il n'existe pas de documents radiographiques antérieurs. Pour SILVERMANN, il s'agirait de la même maladie.

C H A P I T R E IX

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'examen de nombreux prélèvements d'autopsie et de quelques biopsies a abouti à des résultats remarquablement concordants. JEUNE et MONTLOUIS notamment, en ont donné une revue d'ensemble.

I - Des lésions de chondrodystrophie comparables à celles de l'achondroplasie prédominant dans les formes avec raccourcissement important et sont beaucoup plus discrètes dans les formes mineures.

Ces lésions associent :

- un aspect désordonné de l'ossification enchondrale, s'opposant au caractère normal ou même exagéré de l'ossification périostée : le cartilage sérié et hypertrophique ne comporte que des colonnes courtes et irrégulières ou à peine esquissées; le plus souvent on ne note aucune orientation visible; les cellules sont groupées en amas et les vaisseaux venant de la diaphyse pénètrent sans ordre à travers des cellules cartilagineuses non ordonnées : la ligne d'ossification est ainsi floue, irrégulière, très étroite; la calcification et l'ossification sont retardées.

- un aspect anormal de tout le cartilage épiphysaire qui est abondant avec :

- des zones de dégénérescence mucofide ou fibrinoïde de la substance fondamentale;

- des flots de nécrose qui contiennent des débris cellulaires et qui comportent à leur périphérie des cellules conjonctives, histiocytaires, quelques cellules géantes

(MONTLOUIS); parfois aspect pseudokystique; rareté des cellules cartilagineuses.

- Enfin, il existe une importante réaction fibroconjonctive, axée sur des vaisseaux formant des coulées partant du périchondre, qui dissocient le cartilage. Il faut mentionner dans certains cas une bande fibro vasculaire transversale partant de l'union périoste-périchondre, s'enfonçant en coin dans le cartilage de conjugaison et donnant naissance à de l'os membraneux (MONTLOUIS) : ce sont les "periost-streifen" des auteurs allemands qui sont considérées comme quasi-spécifiques des lésions achondroplasiques.

- Dans certaines observations, les lésions chondrodystrophiques coexistent par plaques avec des zones d'ossification normales : Mme R. FOURNIL dans un cas de forme mineure signale une jonction épiphysaire parfaitement normale, ainsi que SAUGIER - Cas I (forme majeure) où la zone de croissance métaphysaire était également entièrement normale dans la région examinée.

II - Quant aux calcifications :

- Elles sont éparses des surfaces articulaires à la ligne d'ossification, de formes et de dimensions variées, réalisant une calcification en "nuage" ou en grains. (MONTLOUIS). Elles sont denses, amorphes, sans aucune structure. Elles siègent fréquemment à l'intérieur ou sur les bords des travées conjonctives, sont souvent en contact avec un vaisseau, mais il en est qui sont totalement à l'écart de ceux-ci (R. FOURNIL). Récemment ROVEI et CENTA ont décrit "des calcifications dont les plus volumineuses ont un centre conjonctivo-vasculaire qui, dans leurs coupes successives, montrent clairement que celui-ci est d'origine périosté; les plus petites sont elles mêmes les centres d'attraction de vaisseaux qui s'y dirigent en partant du périchondre".

- Certains auteurs, rapportés par JEUNE, signalent "un collier de cellules géantes et d'autres du type ostéoclaste". Dans d'autres

cas, il n'y a pas de réaction histiocytaire ou macrophagique à leur niveau (MONTLOUIS). HASSLER note dans les dépôts importants une désagrégation kystique avec des détritits de cellules cartilagineuses. Il n'y a jamais au contact des calcifications, trace d'organisation pouvant en imposer pour de l'os : ce sont bien des calcifications et non des centres d'ossification (JEUNE).

- Elles semblent survenir dans le cartilage sans être précédées de modifications morphologiques de celui-ci : autrement dit la dégénérescence mucoïde et la calcification ne semblent pas la conséquence l'une de l'autre (HARRIS dans JOSEPHSON et ORIATTI).

Enfin, en dehors des os, dans les synoviales, les ligaments, les régions juxta-articulaires, de même dans les cartilages laryngés et trachéaux, on peut rencontrer les mêmes formations calcaires, entourées de cellules réactionnelles, avec anomalies du conjonctif local.

III - Evolution des lésions anatomiques.

Elle n'a jamais pu être précisée dans le même cas par des examens répétés. Cependant HASSLER et SCHALLOCK, SCHONENBERG et SCHALLOCK, à partir des divers aspects que revêtent les calcifications sur une même coupe ont proposé de considérer trois stades d'évolution des calcifications qui seraient autant d'étapes du processus de résorption de celles-ci :

- petites calcifications dans un cartilage sans réaction
- dépôts calcaires entourés de cellules géantes et d'ostéoclastes
- dépôts entourés, outre ces cellules, de tissus conjonctifs et de vaisseaux.

FRITSCH et MANZKE, (1963), ROVEI et CENTA (1965) considèrent également l'hypervascularisation décrite dans les parties malades comme une réaction de déblayage du mésenchyme et de résorption des calcifications.

C H A P I T R E X

ETIOPATHOGENIE

PATHOGENIE - Elle est encore du domaine de l'hypothèse.

I - A la suite de HUNERMANN et de BURCKARDT, certains auteurs considèrent la maladie comme une forme frustre d'achondroplasie, abortive et calcifiante. Les calcifications seraient un processus de guérison d'aires cartilagineuses malaciques et nécrosées.

II - BIONDETTI et COCCHI font de l'hypervascularisation au niveau des cartilages un des éléments essentiels de la maladie des épiphyses ponctuées et rattachent les précipitations calcaires aux troubles de la nutrition du cartilage.

Mais HARRIS a affirmé la possibilité de précipitations calcaires sans lésions morphologiques précédentes. De plus cela ne peut expliquer les dépôts extracartilagineux (JEUNE).

III - Aussi, JEUNE en accord avec BLOXSOM; HASSLER, SCHONENBERG propose une tout autre explication. La maladie des épiphyses ponctuées est une calcinose primitive avec ou sans chondrodystrophie :

- Les calcifications sont primitives; elles se comportent comme des corps étrangers : autour d'elles se constituent des granulomes pour tenter de les résorber. C'est cet envahissement du cartilage par du tissu conjonctif, venu du périoste, qui entrave les processus normaux de l'ossification enchondrale, d'où la chondrodystrophie dont l'intensité et la localisation provoquent ou non, selon les cas, des troubles de la croissance.

La maladie ne sévit que pendant la vie foetale; parallèlement à la résorption des calcifications, l'ossification enchondrale reprend son cours au prix de séquelles plus ou moins graves.

- Enfin le caractère majeur ou mineur, de la forme réalisée, la présence ou l'absence de dystrophies associées seraient déterminées par la date d'apparition de l'agent pathogène : à un stade précoce de la vie embryonnaire, il touche à la fois le squelette et certains tissus ectodermiques; si le trouble initial survient plus tard, il respecte le cristallin et les téguments, ainsi que certaines épiphyses déjà fortement organisées, comme l'extrémité inférieure des fémurs et la croissance se trouve ainsi protégée.

IV - Mais certains auteurs (RENZO BOSSI; L. W. PAUL) émettent des réserves sur le fait que la calcinose épiphysaire suffirait à elle seule à provoquer la chondrodystrophie; en effet JEUNE à l'appui de son hypothèse notait l'absence de calcifications de l'extrémité inférieure des fémurs dans les cas sans micromélie alors que celles-ci sont toujours présentes dans les formes avec micromélie rhizomélique. Ceci n'est pas vérifié dans toutes les observations. Dans plusieurs cas de formes mineures, on trouve des calcifications au niveau des genoux sans déformation osseuse du type achondroplasique (RENZO BOSSI; JOSEPHSON et ORIATTI; BETOULIERES et CHARAFFEDINE; GEKLE). D'autre part, la généralisation de la calcification dans certaines observations et son importance au niveau d'une articulation quelconque motiveraient l'intensité de la chondrodystrophie.

ETIOLOGIE.

Quelles que soient les hypothèses envisagées : troubles vasculaires primitifs ou calcinose primitive, cette dernière hypothèse étant adoptée par la plupart des auteurs actuels, la cause de la maladie des épiphyses ponctuées demeure jusqu'à présent indéterminée.

Différentes étiologies sont envisagées :

I - Affection héréditaire - La concentration des cas familiaux a porté l'attention de plusieurs auteurs sur la possibilité d'une transmission familiale.

Sur les 142 cas rapportés par SAUGIER on retrouvait :

A - 8 cas d'anomalies morphologiques ou oculaires chez les parents.

Dans nos 22 cas, nous avons retrouvé 4 fois ce fait :

- ASANTI et HEIKEL - Cas VI : mère de petite taille; cataracte droite congénitale probable.
 - PALITZSCH : Luxation de la hanche chez la tante maternelle.
 - MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I : Luxation congénitale de la hanche chez le grand père maternel, la grand tante maternelle; pied bot chez le grand oncle maternel.
 - Cas II : Malformation des pieds et des hanches à la naissance chez une nièce maternelle.
- B - 24 cas multiples survenant dans 11 fratries (12 cas certains et 12 probables).
- Nous avons relevé un seul cas multiple probable.
- ASANTI et HEIKEL - Cas IV : un frère né trois ans plus tôt, mort dès le premier jour, présentait une chondrodystrophie extrême, mais l'autopsie ne fût pas pratiquée.

En ce qui concerne l'incidence de la maladie dans les familles dont le nombre des enfants est indiqué, nous devons ajouter à la statistique antérieurement établie : 13 familles réunissant 41 frères et soeurs, dont 14 sont atteints de la maladie de façon certaine ou probable, ce qui donne, au total, pour 65 familles, 27 enfants anormaux pour 174 frères et soeurs.

Ainsi, après nos observations, l'incidence familiale est portée de 10% à 15%.

C - 8 cas de consanguinité. Nous ajoutons celui de

- MELNICK : le père de l'enfant est aussi celui de la mère.

Le taux de consanguinité ne se trouve pas modifié (5,5%).

Une transmission sur le mode dominant semble peu probable eu égard au petit nombre de cas d'anomalies relevées chez les parents, bien que le caractère transitoire des calcifications et l'absence possible de séquelles peuvent laisser ignorer le diagnostic chez les parents.

Ainsi, suivant la majorité des auteurs, on admet généralement que la transmission familiale s'effectue sur le mode récessif autosomique : le taux de consanguinité supérieur à celui de la population normale est en faveur de cette hypothèse. Notre statistique, bien que portant sur un nombre toujours faible de cas, rapproche le taux de probabilité (15%) de celui admis en moyenne dans ce mode d'hérédité (25%).

II - Embryopathie.

L'hypothèse d'une embryopathie a été soulevée du fait que l'on a retrouvé à plusieurs reprises des troubles pendant la gestation susceptibles d'avoir un effet tératogène.

La nature des malformations associées montre qu'il s'agit probablement d'un trouble général au niveau du mésoectoderme survenant à un stade précoce de l'organogenèse. Il s'agirait donc bien d'une embryopathie et non d'une foetopathie.

a/ - une maladie infectieuse a été parfois notée en cours de grossesse :

- une grippe grave au 3ème mois avec menace d'avortement (KUCSKO);
- une angine au 3ème mois (EBEL);
- deux salpingites (BERREY et BEDFORD);
- une rubéole probable au 2ème mois (SAUGIER - Cas I forme majeure avec cataracte);
- une maladie fébrile non précisée entre le 4ème et le 5ème mois (MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas II) ayant

nécessité le repos et une injection de nature non précisée. Des céphalées persistantes ont nécessité la prise de Thomapyrin [★] et de Temagin [★]. L'enfant présente une forme majeure avec asymétrie très accentuée, cataracte, microphthalmie;

- une pyélonéphrite gravidique sévère à rechutes (CHRISTIAENS - Cas I date de survenue non précisée).

b/ - prise de médicaments

- Phénacétine et Sels d'or, puis hydrocortisone pendant toute la grossesse pour le traitement d'une arthrite rhumatoïde (YAKOVAK);

- Diurétique sulfamidé (SAUGIER - Cas IV);

- Médication contre la migraine au 2ème mois (ASANTI et HEIKEL - Cas V) (Cf. Ci-dessus MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas II);

- Injection de progestérone du 2ème au 5ème mois (MAYER, WOLLENSAK et DAMEROW - Cas I) en raison de deux avortements antérieurs.

Dans notre observation : menaces d'avortement vers 5 mois et demi nécessitant le repos et des injections de progestérone et d'antispasmodiques. Plus que l'effet des médications, les menaces d'avortement témoignent d'un déroulement anormal de la grossesse;

c/ - Des troubles nutritionnels ont été incriminés.

- mère hospitalisée 1 mois avant l'accouchement en raison d'une polynévrite éthylique grave au stade de paraplégie (SACREZ);

- mère éthylique chronique; placenta très gros à la naissance (SAUGIER - Cas III);

- des signes de toxémie gravidique sont signalés à plusieurs reprises GAMBA et BORGHERINI : 15 jours avant d'accoucher

la mère fait un syndrome éclamptique, le placenta avait un aspect dégénératif. Les stries métaphysaires de raréfaction au niveau des os longs seraient en relation, selon les auteurs, avec des causes exogènes et en particulier, avec la toxémie gravidique. RENZO BOSSI : pendant les 4 derniers mois, léger oedème de la face et des membres inférieurs, albuminurie, hydramnios . SILVERMANN - Cas I : légère hypertension et oedème; le placenta était très altéré : infarctus et hémorragies intraplacentaires anciennes et récentes, enfant mort-né, la mère est morte moins de deux ans après cette naissance de sclérodermie, néphrite chronique, HTA; DELOBEL signale de nombreux infarctus placentaires.

d/ - Il faut noter qu'à plusieurs reprises, un hydramnios a été signalé (LUND; BETOULIERES; DI CAGNO; RENZO BOSSI; ASANTI et HEIKEL - Cas VI; ROVEI et CENTA). Ces derniers auteurs attachent une importance à l'obstruction des voies nasales dans l'explication de ce phénomène.

e/ - Enfin des dysthyroïdies maternelles ont retenu l'attention car elles ont été retrouvées 6 fois :

- hyperthyroïdie (STUVE; BURCKHARDT).
- hypothyroïdie - UGLAND : mère thyroïdectomisée trois ans auparavant, traitement non précisé.
- JOSEPHSON : mère hyperthyroïdienne a subi une thyroïdectomie en principe subtotale six semaines après la conception, n'a pas reçu de traitement thyroïdien et a développé un myxoedème dans le dernier trimestre de la grossesse. L'enfant ne présentait aucun signe clinique ni radiologique d'hypothyroïdie.

- SAUGIER - Cas II : mère hypothyroïdienne ancienne en rupture de traitement depuis 6 ans et demi lorsque l'enfant naît.

- HASSLER : athyroïdie chez un enfant mort né.

Alors que l'hyperthyroïdisme maternel n'aurait pas d'influence tératogène particulière, GAXEN en 1958 (in JOSEPHSON et ORIATTI) a insisté sur le fait qu'une hypothyroïdie maternelle, pendant le premier trimestre de la gestation, peut entraîner des malformations foetales, car la thyroïde du fœtus n'est pas fonctionnelle avant la quatorzième semaine et ne peut donc réguler l'organogenèse qui reste dépendante du fonctionnement de la thyroïde maternelle.

f/ - Certaines associations malformatives sont évocatrices d'une embryopathie : cataracte + cardiopathie congénitale; cataracte + microphthalmie; localisation à un seul membre ou à une moitié du corps.

MARTIN, qui rapporte deux observations de polymalformations groupant des désordres osseux avec épiphyses pointillées, une dysplasie de la musculature et de la peau de l'abdomen, des malformations urinaires, évoque l'idée d'une embryopathie polydysplasante réunissant différents syndromes malformatifs décrits séparément dans la littérature médicale :

- aplasie congénitale de la musculature abdominale avec malformation urinaires;
- chondrodystrophie foetale calcifiante;
- dysplasie chondroectodermique.

C O N C L U S I O N S

La maladie des épiphyses ponctuées est une affection rare : environ 160 cas seulement ont été publiés depuis l'observation princeps de CONRADI en 1914, dont une vingtaine de cas français.

Nous rapportons le cas d'une observation personnelle de la maladie des épiphyses ponctuées qui a été diagnostiquée fortuitement chez un nourrisson prématuré (8 mois un tiers) hospitalisé pour oedème suspubien, devant un nanisme et une dysmorphie du visage. Il n'y avait :

ni troubles cutanés en dehors de l'oedème
ni troubles articulaires
ni cataracte.

Les calcifications peu nombreuses étaient strictement localisées aux tarses des deux pieds, comme s'il s'agissait d'une maladie de certains os seulement.

Notre observation se caractérise par :

1/ - un très important retard osseux lors de la découverte, non seulement aux tarses sièges de l'anomalie, mais également aux genoux où n'existaient pas de calcifications.

C'est ce qui a fait discuter au départ une hypothyroïdie et entreprendre un traitement d'épreuve par les extraits thyroïdiens. Celui-ci s'est révélé sans résultat notable sur la courbe de croissance et l'aspect osseux, comme il est de règle dans cette maladie.

2/ - les circonstances de la découverte : grâce à l'examen radiologique car aucun élément ne permettait d'évoquer le diagnostic.

3/ - d'après la classification de JEUNE il s'agit d'une forme mineure. Elle est responsable cependant d'un important retard staturopondéral,

bien que la croissance se soit poursuivie normalement mais avec un décalage de -12 % et un âge osseux correspondant à l'âge statural.

4/ - un retard psychomoteur modéré.

A l'occasion de notre observation, nous avons rapporté 22 observations publiées depuis 1964 et qui n'avaient pas été consignées dans les ouvrages antérieurs. Elles nous ont permis de compléter une revue générale de la maladie.

Le tableau clinique est variable, associant à des degrés divers et de façon non obligatoire :

- des troubles dysmorphiques, surtout une micromélie rhizomélique souvent asymétrique, ou un raccourcissement isolé d'un ou deux membres; au niveau du visage l'existence d'un nez en selle.
- des anomalies articulaires : limitation des mouvements
- une cataracte congénitale et des signes cutanés
- des malformations viscérales : cardiopathie le plus fréquemment.

L'examen radiologique est essentiel pour établir le diagnostic. Il met en évidence les calcifications, seuls éléments constants de l'affection. Celles-ci se développent au cours de la vie intrautérine; elles sont habituellement généralisées, touchant uniquement les os d'ossifications enchondrale, ainsi que les tissus périarticulaires et les cartilages laryngés et trachéaux. Elles regressent dans tous les cas, parfois de façon précoce dans les premiers mois, pour disparaître totalement entre 2 et 4 ans.

Le diagnostic peut ainsi rester ignoré si les signes cliniques sont insuffisants pour attirer l'attention. Dans de nombreux cas, de plus en plus actuels, il a été fait fortuitement, les examens radiologiques s'étant généralisés. La maladie est peut être plus fréquente qu'on le pense.

La fréquence d'une débilité congénitale que l'on retrouve dans toutes les formes rend compte d'un taux de mortalité élevé au cours

de la première année, environ 50% dans les cas avec micromélie rhizomélique et 30% dans les cas sans raccourcissement des membres. Passé le cap de la première année, le pronostic vital devient bon; la croissance staturale reprend son cours, mais on retrouve des séquelles orthopédiques dans la majorité des cas : petite taille et même nanisme, raccourcissement d'un membre, cyphoscoliose souvent sévère, coxavara.

Dans certains cas, la maladie évolue secondairement comme une dysplasie polyépiphysaire, mais souvent asymétrique, et la maladie des épiphyses ponctuées peut être rapprochée du groupe complexe des dysplasie spondylo-épiphysio-métaphysaires.

La pathogénie reste discutée et l'étiologie demeure inconnue. Il s'agit probablement d'un trouble de l'organogenèse au niveau du mésodermes survenant pendant la vie embryonnaire. La statistique est encore insuffisante pour vérifier une transmission héréditaire possible sur le mode simple récessif. Divers faits pourraient faire penser à une embryopathie acquise dont la cause serait encore indéterminée.

B I B L I O G R A P H I E.

- ALLANSMITH M. et SENZ E. Chondrodystrophia Congenita Punctata (CONRADI'S Disease).
Review of literature and report of case with unusual features.
Am. J. Dis. Child 1960, 100, pp. 109-116.
- ASANTI et HEIKEL P.E. Chondroangiopathia Calcarea or Punctata
Annales Paediatricae Fenniae Helsinki
1963, 9, n°4 pp. 280-289.
Radios.
- BAFFI et POSTERARO Su di un Caso di Condodistrofia Calcificante Congenita
PEDIATRIA Napoli
1965, 73, n°1, pp. 180-186.
Radios
- BATEMAN D. Two cases and specimens for a third case of Punctate epiphyseal dysplasia
Proc. Roy. Soc. Med. 1936, 29, 745-746.
- BATEMAN D. Two cases and specimens for a third case of epiphyseal dysplasia Puncticularis
Brit. J. Child. Dis. 1939, 36, 219-220.
- BEDFORD H. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
J. of Ped. 1953, 42, 474.
- BERGSTEDT J. et KARLEN. K. Chondroangiopathia Calcarea seu Punctata (Chondrodystrophia Calcificans Congenita)
Monatschr. Kinderhk.
1954, 102, n°7, 347-349.
- BETOULIERES P., BALMES J., LOUSTAU J.A. et CHARAFFEDINE C. La maladie des épiphyses pointillées
J. Radiol. Electr. 1963, 44, 120-122.
- BIONDETTI P. ZENNARO R. Chondroangiopathia Calcarea seu Punctata
Radiologica 1954, 10, 325-352.
- BLATT M., ZELBES M. et GOODFRIEND I. Epiphyseal Dysgenesis associated with Cretinism. in a premature infant.
Am. J. Dis. Child 1944, 67, 480.

- BLOXSOM A. et JOHNSTON R.A.
Calcinosis Universalis with unusual features
Am. J. Dis. Child 1938, 56, 103-109.
- BOROVSKY M.P. et ARENDT J.
Chondrodystrophia Calcificans Congenita
J. of Ped. 1944, 24, 558-567.
- BOSSI R. et PISANI G.
Stippled epiphyses in a newborn infant
without micromelia
Brit. J. Radiol. 1954, 27, 449-452.
- BROGDON B.G. et CROW N.E.
Chondrodystrophia Calcificans Congenita
Amer. J. Roentgenol. 1953, 80, 443-448.
- BURCKHARDT E.
Ein Fall von Chondrodystrophia fetalis
Calcareo
Schweiz. Med. Woch 1938, 68, 330-334.
- CADERAS de KERLEAU J., BALMES J., LOUSTAU J.A. et VIALA J.J.
Maladie congénitale des epiphyses ponctuées
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 1962, 3, 741-745.
- CAPDEVILLE R.
Les aspects radiologiques du Myxoedème de
l'enfant à propos de 100 cas
Mémoire pour le certificat d'études spéciales
d'électroradiologie
Université de Paris 1965.
- CAFFEY J.
Pediatric X-Ray Diagnosis
Year BOOK Publishers, Chicago 1957, p. 777.
- CARPENTIER-DINI (Mme A.)
Maladie des epiphyses ponctuées -
Contribution à l'étude
Thèse, Paris, 1963, n° 897, 72 pages.
- CHRISTIAENS L., DUBOIS O. et NUYTS J.P.
La maladie congénitale des épiphyses
pointillées - A propos de 2 observations.
Lille médical 1965, 10 n°6 pp. 591-598
ou Pédiatrie Lyon 1965, 20, n°5 pp. 617-620.

- COCCHI U. Chondroangiopathia Calcarea seu Punctata :
in Lehrbuch der Röntgendiagnostik
-(Schinz, Baensch, Friedl, Uelinger).
1952, Vol. I, 2ème partie, p. 662.
Traduit en Français : traité de radiodiagnostic
Delachaux et Niestlé, 1956, Vol. I, p. 677.
- CONRADI E. Vorzeitiges auf treten von Knochen und
eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondro-
dystrophia foetalis hypoplastica
Jahrb. Kinderhk. 1914, 80, p. 86-97.
- COUETTE I. Etude sur la chondrodystrophie calcifiante
congénitale ou dysplasie chondrocalcinosique
ectodermique
Thèse, Lyon 1953, n°224, 73 pages.
- DEBRE R., LELONG M. Pédiatrie
Glande thyroïde par J.C. JOB.
13ème partie p. 1585
Editions Médicales Flammarion 1961.
- DEFAUW (Melle N.) et MASSA J. M. Cataracte congénitale associée à la maladie
des épiphyses pointillées.
Bull. Soc. Belge opht.
1962, 131, 411-420.
- DELOBEL L. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
Maandschr. Kindergeneesk.
1961, 29, 277-293.
- DI CAGNO L. et NIGRO N. Le osteocondropatie embrionarie
Min. Ped. 1960, 12, 51 - 52.
- EBEL D. et KEUTH V. Extreme Mikromelie bei Chondrodysplaxia
calcificans Congenita, zugleich ein Beitrag
zur Actiologie
Zeitschr. Kinderhk 1959, 82, 59-63.
- FAIRBANK H.A.T. Some general diseases of the skeleton
Brit. J. Surg. 1927, 15, 120-142.
- FAIRBANK H.A.T. Generalized disease of the skeleton
Proc. Roy. Soc. Med. 1935, 28, 1611-1615.

- FAIRBANK H. A. T. Dysplasia epiphysialis Punctata
Synonymes : Stippled epiphyses
chondrodystrophia calcificans congenita
(Hünemann)
J. BONE, Joint Surg. 1949, 31-B
n°1, 105-122.
- FANCONI Über generalisierte Knochenerkrankungen.
im Kindersalter
Helv. Paediatr. Acta 1947-2, 3-32.
- FORD G. D. SCHNEIDER M. BRANDON J. R. Congenital Stippled Epiphyses
Pediatrics, 1951, 8 380-392.
- FORNI Familial Congenital Cataract, calcifying
chondrodystrophy
(Disease of spotten epiphyses)
Ophthalmologica - 1960, 139, 322-329.
- FRANCOIS J. Les cataractes congenitales
MASSON Ed. Paris 1959, 352-364.
- FRANK W. et DENNY M. B. Dysplasia epiphysialis Punctata
Report of a case and review of the litterature
J. Bone Joint Surg.
1954, 36-B n°1 118-122.
- FRAZER F. et SCRIVER J. B. Hereditary factor in Chondrodystrophia
Calcificans Congenita
New Engl. J. Med.
1954, 250, n°7, 272-277.
- FRITSCH H. et MANZKE H. Beitrag zur Chondrodystrophia Calcificans
(CONRABI-HUNERMANN Syndrom)
Arch. Kinderhk.
1963, 169, n°3 pp, 235-254.
- GAMBA BORGHERINI La malattia delle epifisi Puntate
ACTA PAEDIATRICA LATINA
1966, 19, n°1 pp. 18-30.
- GEKLE D. Ein Beitrag zum Problem der Chondrodys-
trophia Calcificans Congenita
ARCHIV. KINDERHK.
1963, 169 n°3 pp. 267-273.

- HAYNES, WANGNER Chondroangiopathie calcarea seu Punctata
Review and Case report.
Radiology vol. 5-7 n°4 1951 pp. 547-550.
- HORANSKY Chondrodystrophia Calcificans Congenita
in an infant
CESKOSLOVENSKA PEDIATRIE Praha
1965, 20 n°9 pp. 798-799.
- JAROUSSE-KERNEILS, HERVOUET
A propos d'un cas de maladie des épiphyses
pointillées
J. Radiol. 1959, XL, n° 1-2 pp. 99-100.
- JADOUL La maladie congénitale des épiphyses
ponctuées.
in Acta Paediatrica Belgica Bruxelles
1961, 15, n°4, pp. 207-222.
- JEUNE M, LARBRE F, CARBON R, COUETTE T.
La maladie congénitale des épiphyses
pointillées ou calcinose foetale epiphysaire
chondrodystrophiante
Arch. Franc. Pediatr. 1953, 10,
p. 914-942
- JOLLY M. Punctate epiphyseal dysplasia
Proc. Roy. Soc. Med. 1951, 44, n°3, 227
- JOSEPHSON B.M., ORIATTI M.D.
Chondrodystrophia Calcificans Congenita
Report of a case and review of the literature
Pediatrics 1961, 28, 425-435.
- KAPLAN M., WEILL J. Maladies osseuses constitutionnelles.
Paris 1966 - L'expansion scientifique
française.
- KASER H. Chondrodysplasia Calcificans Congenita
Schweiz. Med. Wschr.
1957, 87, n°22, 676-690.
- KASS A. Chondrodysplasia Calcificans Congenita
Acta Paediatr. 1955, 44, 103-139.

- KREMENS W. ORLOFF T.L. et RICHMAN E.M.
Congenital Calcificans Chondrodystrophy
A case report with considerations of etiology
J. Albert Einstein Med. Center, 1955,
3, n°4, 136-144.
- KUCSKO K.
Zur frage der formalen Genesi der
Sogenannten Chondroangiopathia Calcarea
seu Punctata (Uehlinger-Cocchi)
Wien Klin Wschr. 1958, 70, n°17, 308-311.
- LAMY M. (Service du Pr.). Le diagnostic des nanismes chez le
nouveau né
Méd. Infant. 1962, 69, 387-393.
- LAMY M et MAROTEAUX Les chondrodystrophies genotypiques
L'Expansion Ed. Paris 1960.
- LAUNOIS B.
La dysplasie épiphysaire ponctuée;
cause d'inégalité de longueur des membres
inférieurs.
P.M. 1962, 70, 607 (Analyse de Wenzl)
- LEFEBVRE Les maladies osseuses constitutionnelles
III les dysplasies spondylo-épiphysométa-
physaires.
Revue du rhumatisme et des maladies
ostéoarticulaires.
1964, 31, n°12, pp. 753-759.
- LEFEVRE J. et GUY E. Maladie des épiphyses pointillées EMC -
Traité de radiodiagnostic II, 1957,
31, 132 F. 10.
- LIGHTWOOD R.C. Congenital deformities with stippled
epiphyses and congenital cataract.
Proc. Roy. Soc. Med. 1931, 24,
p. 564-566.
- LUND E. Metaphyseal dyscrasia
Proc. Roy. Soc. Med. 1943, 36, n°23-381.
- MAITLAND D.G. Punctate epiphyseal dysplasia occuring in
two members of the some family
Brit. J. Radiol. 1939, 12, 91-94.

- MAROTEAUX P. Communication personnelle 1964
(d'après SAUGIER).
- MARTIN C1. Polydysplasie congénitale rare :
chondrodystrophie calcifiante ponctuée Hypo-
plasie musculaire avec dysplasie cutanée de la
paroi abdominale
Malformation sévère du tractus urinaire
Archives Françaises de pédiatrie
Paris 1966, 23, n°2, pp. 245-246.
- MAYER, WOLLENSAK, DAMEROW Beitrag zur Chondrodystrophia calcificans
congenita
Zeitschrift Für Kinderheilkunde Berlin
1964, 91, n°3 pp. 282-296.
- MELNICK J. C. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
(Chondrodysplasia epiphysialis punctata,
~~stippled~~ epiphyses).
American Journal of Disease of children
1965, 110, n°2 pp. 218-225.
- MICHEL J. DESDUQUOIS G. et CASTAING J. A propos de la maladie congénitale des épiphyses
poncutées (un cas)
Réunion internationale de radiologie
pédiatrique - Paris 2, 3, 4 Mai 1963.
- MONTLOUIS H. Contribution à l'étude de la maladie congénitale
des épiphyses pointillées.
Thèse, Toulouse, 1961, n°32, 168 p.
- NORDMANN J. A propos des cataractes post natales précoces
Arch. Opht. (Paris).
1965, T. 25, n°1 pp. 43-46.
- MOSEKILDE E. Stippled epiphyses in the newborn and in
infantes.
Acta Radiol. 1952, 37, n°3-4 291-307.
- OEHLECKER G. Zur chondrodystrophie calcificans congenita
Med. Klinik 1955, 50, n°31, 1294-1296.

- PALITZSCH
Ein weiterer fall von chondrodystrophia
calcificans congenita
Archiv. für Kinderheilkunde Stuttgart.
1964, 171, n°1 pp. 79-83.
- PAUFIQUE E.
Cataracte de la calcinose foetale polyepiphy-
saire chondrodystrophiante (Maladie des
épiphyses pointillées).
Cataracte de la galactosémie
Bull. Mém. Soc. Franc. Opht. 1954,
67, 42-44.
- PAUL K BERG, CAPTAIN
Dysplasia Epiphysialis Multiplex
A case report and review of the litterature
American Journal 1966, vol. 97, n°1
pp. 31-37.
- PAUL L. W.
Punctate epiphyseal dysplasia (Chondrodys-
trophia Calcificans Congenita)
Report of case with nine years period of
observation.
Am. J. Roentgenol. 1954, 71, n°6,
941-946.
- PICHOT-JANTON, COUTEL Y, JEZEQUEL Ch., et JARRIAU Ph.
Maladie congénitale des épiphyses pointillées
Soc. Franc. Ped. Réunion de l'Ouest
19 mai 1963 in Arch Franc. Ped. 1964, 21
n°4, 501.
- RAAP G.
Chondrodystrophia Calcificans Congenita.
Am. J. Roentgenol. 1943, 49, 77-82.
- RANSOME-KUTI O.
Chondrodystrophia Congenita Punctata in an
African Child.
West African Medical Journal 1965, 14,
n°2 pp. 69-74.
- RAYMOND-FOURNIL J. (Melle)
A propos d'un cas de maladie des épiphyses
ponctuées.
Thèse, Paris, 1962, n° 837, 45 p.

- ROVEI CENTA Contributo allo studio della condioangiopatia
punctata congenita
Pathologica
Vol. LVII n° 853-854 pp. 260-266.
- RUBIN P. Dynamic classification of Bone Dysplasia
Year Book Medical Publishers, Inc.
Chicago 120-126, 1964.
- SACREZ Maladie congénitale des épiphyses pointillées
Archives F de Pédiatrie, Paris
1965, 22, n° 8 Octobre.
- SAUGIER J. La maladie congénitale des épiphyses ponctuées
(5 observations nouvelles).
Thèse n° 825 Paris 1964.
- SAVIGNAC E. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
Radiology, 1952, 58, n° 3, 415-420.
- SCHONENBERG H. et SCHALLOCK G. Zur Kenntnis der Chondrodysplasia Calcificans
congenita und ihrer Beziehungen zur
Chondrodysplasia foetalis.
Ann. Paediatr. 1953, 180, n° 3, 123-162.
- SELAKOVICH W. et WHITE J.W. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
J. Bone Jt. Surg. 1955, 37-A, 1271-1277
- SHARMA ANAND Chondrodystrophia Calcificans Congenita
Journal of the Indian Medical Association
Calcutta
1964, 43 n° 3 pp. 126-128.
- SILVERMAN F.N. Dysplasies epiphysaires : entité proteiforme
Ann. Radiol. 1961, 4, n° 9-10, 833-867.
- SOREL, BARBIER A, BOVISSOU, REGNIER, MONTLOUIS Maladie congénitale des épiphyses pointillées
Toulouse Med. 1961 ? 62, 309-341.

- STRAICHT B. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
(Stippled epiphyses)
Clin. Proc. Children's Hosp.
1954, n°9, 182-188.
- SWOBODA W. Beitrag zur Chondrodystrophia Calcificans
Congeneta (Ein abortiver fall dieser
Erkrankung).
Ann. Paediatr. 1950, 175, n°4, 322-342.
- THAMDRUP E., ZACHAU-CHRISTIANSEN B.
Dysplasia epiphysealis punctata
Acta Paediatr. 1962, 51, 589-593.
- de TONI et PAPIO La chondrodystrophie calcifiante congenitale
Primo Contributo Casistico italiano
Foliclino infantile 1948, 16, 3-10
- UGLAND O.M. Chondrodystrophia Calcificans Congenita
(Stippled epiphyses)
Nordisk Med. 1958, 59, n°4 194-195.
- VINKE T.H. et DUFFY F.P. Chondrodystrophia calcificans Congenita
J. Bone Jt. Surg. 1947, 29, n°2, 509-514.
- WEBER A. Zur Frage der Chondrodysplasia calcificans
congenita
Helv. Paediatr. Acta 1958, 13, n°3
228-238.
- WENZL J.E., IVINS J.C., STICKLER G. B.
Punctate epiphyseal dysplasia, another
cause of length inequality
J. Pediatrics, 1961, 59, 390-393.

V U :

Le Doyen - Année 1967

signé : BROUET.

V U et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : Jean ROCHE.

